

AUS DEM ZENTRUM FÜR KLINISCHE TIERMEDIZIN DER TIERÄRZTLICHEN
FAKULTÄT DER LUDWIG-MAXIMILIANS UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Arbeit angefertigt unter der Leitung von PD Bettina Wollanke

Histologische Untersuchungen von an Glaukom erkrankten Pferdeaugen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Maj-Britt Cielewicz
aus Hänigsen

München 2014

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Bettina Wollanke

Korreferent: Prof. Dr. Roberto Köstlin

Tag der Promotion:

12.07.2014

MEINER GROßMUTTER CHRISTA-MARIA BLANKENBURG GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	V
1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	3
2.1.	Der Kammerwinkel des Pferdes.....	3
2.1.1.	Das Ligamentum pectinatum	3
2.1.2.	Das uveale trabekuläre Maschenwerk (UTM)	5
2.1.3.	Das korneosklerale trabekuläre Maschenwerk (CSTM)	5
2.1.4.	Das supraziliäre trabekuläre Maschenwerk (STM).....	6
2.1.5.	Das endotheliale Maschenwerk (ETM)	6
2.2.	Das Kammerwasser	7
2.2.1.	Physiologie des Kammerwassers	7
2.2.2.	Der Kammerwasserabfluss.....	8
2.2.3.	Der intraokulare Druck.....	9
2.3.	Das Glaukom.....	10
2.3.1.	Definition	10
2.3.2.	Einteilung der Glaukome	10
2.3.3.	Symptome	14
2.3.4.	Therapiemöglichkeiten.....	17
2.3.4.1.	Medikamentelle Therapie	17
2.3.4.2.	Chirurgische Therapie	21
2.4.	Mögliche Ursachen des Sekundärglaukoms	23
2.4.1.	Katarakt.....	23
2.4.1.1.	Phakolytische Uveitis.....	23
2.4.1.2.	Phakoklastische Uveitis	24
2.4.2.	Die Equine rezidivierende Uveitis (ERU).....	24
2.4.2.1.	Nachweismethoden der Leptospiren.....	28
	Antikörnernachweis: Mikroagglutinationsreaktion (MAR)	29
2.5.	Das Immunsystem.....	30

2.5.1.	Regulation der Autoimmunität im Allgemeinen.....	31
2.5.2.	Das Immunprivileg des Auges	31
2.5.3.	Serum Amyloid A.....	32
2.5.4.	Amyloid Ablagerungen.....	34
2.6.	Das Glaukom beim Menschen	36
3.	Material und Methoden	39
3.1.	Pferdebulbi	39
3.2.	Anamnese	39
3.3.	Augenuntersuchung.....	40
3.4.	Medikamenteneinsatz	45
3.5.	Chirurgische Eingriffe	45
3.5.1.	Transsklerale Laserzyklokoagulation	45
3.5.2.	Vitrektomie	46
3.6.	Glaskörperuntersuchung auf Leptospiren	47
3.7.	Präparation der Bulbi	47
3.7.1.	Makroskopische Pathologische Untersuchung.....	47
3.7.2.	Histologische Aufarbeitung der Proben.....	48
3.7.2.1.	Färbung mit Haematoxylin-Eosin	48
3.7.2.2.	Färbung mit Sirius Rot.....	49
3.7.2.3.	Färbung mit Kongorot	49
3.7.2.4.	Immunhistologie.....	49
3.8.	Histologische Auswertung der Präparate	49
3.9.	Statistik.....	50
4.	Ergebnisse	51
4.1.	Das Patientengut	51
4.2.	Klinische Befunde	55
4.2.1.	Gruppe Glaukom L-	55
4.2.2.	Gruppe Glaukom L+	55
4.2.3.	Gruppe Appaloosa.....	57
4.2.4.	Gruppe ERU.....	58

4.3.	Hornhautbefunde und Neovaskularisation	59
4.4.	Linsenpathologie und Lageveränderung	60
4.5.	Augenhintergrund und Sehfähigkeit	62
4.6.	Ergebnisse der histologischen Untersuchungen	63
4.6.1.	Histologische Befunde der Hornhaut	64
4.6.2.	Fibröse und fibrovaskuläre Membranen	65
4.6.3.	Pathologie der Iriswurzel	68
4.6.4.	Öffnungsgrad des ziliaren Spalts	70
4.6.5.	Pathologie des Ligamentum pectinatum	74
4.6.6.	Synechienbildung im Kammerwinkelbereich	75
4.6.7.	Vorkommen und Verteilung von Lymphfollikeln	77
4.6.8.	Vorkommen von Pigmentdispersion	79
4.6.9.	Auftreten von Fibrin im Ziliarspalt	80
4.7.	Typisierung der Zellen	81
4.7.1.	Vorkommen von Zellen im dorsalen Quadranten	83
4.7.1.1.	Lymphozyten	83
4.7.1.2.	Makrophagen	84
4.7.1.3.	Neutrophile Granulozyten	84
4.7.1.4.	Plasmazellen	85
4.7.2.	Vorkommen von Zellen im ventralen Quadranten	86
4.7.2.1.	Lymphozyten	86
4.7.2.2.	Makrophagen	86
4.7.2.3.	Neutrophile Granulozyten	87
4.7.2.4.	Plasmazellen	88
4.7.3.	Vorkommen von Zellen im nasalen Quadranten	89
4.7.3.1.	Lymphozyten	89
4.7.3.2.	Makrophagen	89
4.7.3.3.	Neutrophile Granulozyten	90
4.7.3.4.	Plasmazellen	90
4.7.4.	Vorkommen von Zellen im temporalen Quadranten	92
4.7.4.1.	Lymphozyten	92

4.7.4.2.	Makrophagen	92
4.7.4.3.	Neutrophile Granulozyten.....	93
4.7.4.4.	Plasmazellen.....	94
4.7.5.	Verteilung von Erythrozyten.....	95
4.7.6.	Verteilung von Siderophagen.....	95
4.8.	Amyloid.....	98
4.8.1.	Amyloid auf dem Ziliarkörper nach Lokalisation	98
4.8.2.	Amyloid im Ziliarspalt nach Lokalisation.....	102
4.8.3.	Amyloid in Gefäßwänden, entlang des Limbus, vor dem Ligamentum pectinatum und entlang der Iris	105
4.9.	Immunhistologische Auswertung	110
5.	Diskussion.....	111
5.1	Diskussion der Methode	111
5.2	Diskussion der Pathologie	119
5.3	Ausblick	135
6.	Zusammenfassung.....	138
7.	Summary.....	140
II	Literaturverzeichnis	VII
III	Abbildungsverzeichnis	XXVII
IV	Tabellenverzeichnis.....	XXXIII
V	Anhang.....	XXXIV
VI	Danksagung.....	XXXVII

I Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria, Arterie
AS	Augensalbe
AT	Augentropfen
BSS	Balanced Salt Solution, gepufferte Kochsalzlösung
cAMP	Cyclisches Adenosin- 3',5' – monophosphat
CD	Cluster of differentiation, Erkennungsmolekül bei der Immunabwehr
CsA	Cyclosporin A
CSTM	Corneoscleral trabecular meshwork, Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk
DNA	Desoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
ELISA	Enzyme-linked immunosorbend assay
ERG	Elektroretinographie
ERU	Equine rezidivierende Uveitis
ETM	Endotheliales trabekuläres Maschenwerk
EZM	Extrazelluläre Matrix
ggr.	geringgradig
HE	Hämatoxylin & Eosin Färbung
hgr.	hochgradig
IL	Interleukin
IOD	Intraokularer Druck
J	Joule
KW	Kammerwinkel
L-	Leptospiere negativ getestet
L+	Leptospiere positiv getestet
M	Musculus
MAR	Mikroagglutinationsreaktion
MHC	Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
MMP	Matrix-Metalloproteasen
mgr.	mittelgradig
n	Anzahl
nm	Nanometer
NN	Nervi
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat
NO	Stickstoffmonoxid
o.b.B	ohne besonderen Befund
OD	Oculus dexter, rechtes Auge
OS	Oculus sinister, linkes Auge
p	Signifikanzniveau
PAS	Periodic acid-Schiff, Periodsäure-Schiff-Reaktion
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion
PEX	Pseudoexfoliation
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PRE	Pura raza espanola, Pferderasse, Spanisches Reitpferd
Procc.	Processus (Plural)
QH	Quarter Horse, amerikanische Pferderasse
s	Standardabweichung
SAA	Serum Amyloid A
SB	Scale bar, Messbalken
SR	Sirius Rot Färbung

STM	supraziliares trabekuläres Maschenwerk
tgl.	täglich
TGF- β	Transforming growth factor beta, Transformierender Wachstumsfaktor
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinases, Hemmstoff der Metalloproteinasen
TLCK	transsklerale Laserzyklokoagulation
UTM	uveales trabekuläres Maschenwerk
V.	Vena
VAK	vordere Augenkammer
Vv.	Venae
W	Watt
ZS	Ziliarer Spalt

1. Einleitung

Augenerkrankungen sind bei Pferden ein weitverbreitetes Phänomen. Viele Heimtiere haben auch mit einer beidseitigen Erblindung die Möglichkeit ein artgerechtes und schmerzfreies Leben zu führen. Beim Pferd, das in seinem Wesen ein Flucht und Herdentier ist, bleibt aus tierschutzrelevanter Sicht oft nur die Euthanasie. Die häufigste und zugleich am besten erforschte Augenerkrankung ist die equine rezidivierende Uveitis (ERU) mit einer Prävalenz von 8 - 10 % (SZEMES & GERHARDS, 2000). Die Heilung dieser Erkrankung ist heutzutage mit einer Erfolgsquote von 98 % mittels Vitrektomie möglich (WINTERBERG & GERHARDS, 1997).

Über das Glaukom, welches oft als Folgeerkrankung anderer Augenerkrankungen in der Literatur beschrieben wird, ist bis heute nur wenig bekannt und ein erfolgreiches Therapiekonzept fehlt. Eine kurzfristige Besserung der Symptomatik kann durch eine drucksenkende medikamentöse Therapie erzielt werden. Die effektivste Therapie eines Glaukoms ist die Verödung des kammerwasserproduzierenden Gewebes mittels Lasertechnologie. Dennoch wird das Auge auch nach mehrmaligem Lasern nicht in jedem Fall reizfrei. Darüber hinaus ist der Visuserhalt langfristig nicht gesichert. Durch Bulbusvergrößerung, Hypertension, Linsenlageveränderungen und Hornhautentzündungen kann sich das Auge zuletzt in einem nicht mehr zu therapierenden Zustand befinden. Nur durch Entnahme des Augapfels kann dann eine langfristige Schmerzlinderung gewährleistet werden.

Für die Ätiologie des Glaukoms ist die Ursache ein erschwerter Kammerwasserabfluss. Auffallend oft ist der Appaloosa von der Glaukomerkrankung betroffen (BAUMGART, 2014).

In der Theorie ist aufgrund des anatomischen Aufbaus des Kammerwinkels und des ziliaren Spalts, mit dem stark ausgeprägten Ligamentum pectinatum, dem weitlumigen trabekulären Maschenwerk und dem schwach ausgebildeten M. ciliaris, die Entwicklung des Glaukoms und insbesondere eines Engwinkelglaukoms sehr unwahrscheinlich. Die Praxis zeigt jedoch, dass immer mehr Pferde an dieser Erkrankung leiden (CURTO et al., 2013). Es stellte sich die Frage, wie sich die Anatomie im pathologischen Prozess verändert und ob eine Ursache für die irreversible und progressive Abflussstörung des Kammerwassers festgestellt werden kann. Um die Pathogenese der Glaukomerkrankung genauer zu untersuchen,

wurde die Anamnese der Tiere auf Vorerkrankungen erhoben, eine umfassende Augenuntersuchung vor der Bulbusexstirpation durchgeführt und der Kammerwinkel der Augen anschließend histologisch aufbereitet. Es sollte bei der histologischen Untersuchung besonders auf das Vorkommen von Amyloid im ziliaren Spalt geachtet werden.

2. Literaturübersicht

2.1. Der Kammerwinkel des Pferdes

Der Angulus iridocornealis ist ein Teil der vorderen Augenkammer des Pferdes und wird begrenzt durch die paralimbale Sklera, die periphere Kornea sowie der peripheren Iris und dem äußeren Ziliarkörper. Bei einem Bulbusdurchmesser von 39 - 42 mm (ROGERS et al., 1986; CRONAU, 2004) hat ein Pferdeauge im arithmetischen Mittel einen limbalen Umfang von 96 mm (DE GEEST et al., 1990). Der Winkel kann bis zu 20° betragen (SMITH et al., 1988; WAGNER, 1991) und weist keine signifikanten Größenunterschiede bei intraokularen Druckerhöhung auf (DRIESSEN, 2009). Die Schenkel des Dreiecks haben eine Länge von 1,4 mm zwischen Irisbasis und Limbus und 1,8 mm zwischen Ligamentum pectinatum und der Winkelbasis (DE GEEST et al., 1990).

Hinter dem Kammerwinkel wird der ziliare Spalt von einem trabekulären Maschenwerk, welches von der mittleren Augenhaut, der Hornhaut, dem Ziliarkörper und dem Endothel ausgeht, ausgefüllt. Zur vorderen Augenkammer besteht eine Begrenzung durch das, bei Pferden sehr stark ausgebildete, Ligamentum pectinatum (SAMUELSON et al., 1989; MILLER et al., 1995). Diese robuste Struktur ersetzt die Stützfunktion des schwach ausgebildeten Ziliarkörpermuskels und trägt dazu bei, dass der Kammerwinkel nicht in sich zusammenbrechen kann (DE GEEST et al., 1990). Durch das verminderte muskuläre Volumen besteht ein geringer Abflusswiderstand für das Kammerwasser durch das Trabekelsystem (SAMUELSON et al., 1989; BARNETT et al., 2004). Auch ist ein großer Kontakt zur Uvea gegeben, womit die große Bedeutung des uveoskleralen Kammerwasserabflusses beim Pferd erklärt wird (SMITH et al., 1986; SAMUELSON et al., 1989).

2.1.1. Das Ligamentum pectinatum

Das kammförmige Ligament hat die Aufgabe, die Iris zu stabilisieren. Dieses kann, aufgrund der ellipsoiden Form des Bulbus, mit bloßem Auge im temporalen und nasalen Bereich eingesehen werden. An diesen Lokalisationen ist das Band länger als in Bereichen der vertikalen Achse (DE GEEST et al., 1990). Es gliedert sich in primäre und sekundäre Fasern, welche ihrerseits aus Kernen parallel ver-

laufender Kollagenfasern bestehen. Eine in der Grundsubstanz locker angeordnete Schicht von Melanozyten liegt diesen Kollagenfasern an und wird durch ein Epithel bedeckt, welches ohne Basalmembran beschaffen ist. An der apikalen Seite der Epithelzellen sind neben plakodenartigen Einziehungen und Poren Mikrovilli ausgebildet. Stark vorgewölbte Epithelzellen können sich aus dem Zellverband lösen und zu epithelialen Makrophagen werden, wobei diese Öffnungen zurücklassen.

Die **primären Fasern** entspringen breitflächig mit 100 - 200 µm Durchmesser aus der Irisbasis und setzen an der Sklera an. Sie werden von der zur Hornhaut gehörenden Descemet Membran überzogen. Je nach Iriskontraktion können die Fasern bis zu 1,3 mm lang sein. Die dabei gebildeten Freiräume haben im oberen Bereich einen Durchmesser von ca. 600 µm.

Eine Verbindung zu den **sekundären Fasern** ist über die Zytoplasmaausläufer und mittels Zonula occludentes geschaffen. Die sekundären Fasern haben ihren Ursprung und Ansatz im ziliaren Spalt mit einem Durchmesser von 50 - 80 µm. Die dabei ausgebildeten Zwischenräume besitzen eine maximale Größe von 250 µm (WAGNER, 1991).

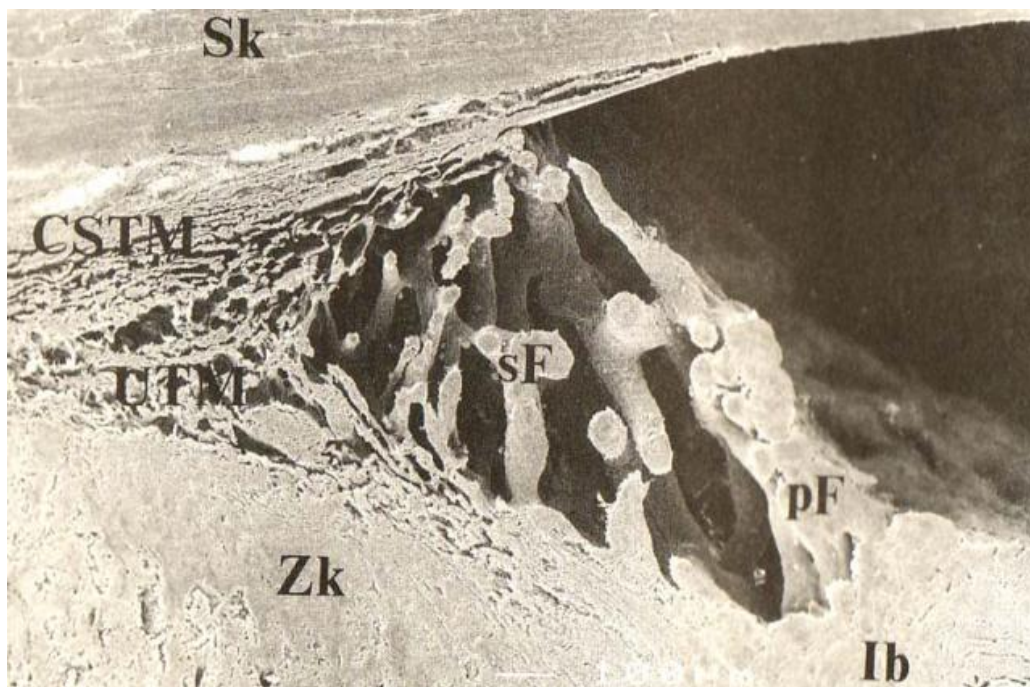


Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Seitenansicht des ziliaren Spalts und Kammerwinkels (modifiziert nach Wagner, 1991): CSTM: Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk, Ib: Irisbasis, pF: primäre Fasern (Lig. pectinatum), sF: sekundäre Fasern (Lig. pectinatum), Sk: Sklera, UTM: uveales trabekuläres Maschenwerk, Zk: Ziliarkörper

2.1.2. Das uveale trabekuläre Maschenwerk (UTM)

Das radiär und zirkulär verlaufende Fasergeflecht entspringt aus der Ziliarkörpergrundplatte und verschmilzt im hinteren Bereich wieder mit dieser (WAGNER, 1991). Dabei enthalten dem Ziliarkörper nahe gelegene Fasern mehr zelluläre Anteile (DE GEEST et al., 1990). Auch hier fehlt eine Basalmembran und die subepitheliale Schicht wird von Melanozyten ausgekleidet. Die interzellulären und zwischen den benachbarten Fasern ausgebildeten Verbindungen werden, wie bei den Fasern des LP, von den Zytoplasmaausläufern dargestellt. Auch Mikrovilli sind auf den Zellen verteilt, die ausgebildeten Poren sind dabei kleiner (WAGNER, 1991). Freiräume, die hierbei entstehen, werden nach kaudal und nach außen kleiner. Zwischen den Kollagenfibrillen Typ V und Elastin wurden vereinzelte Kollagen IV Aggregate nachgewiesen (WAGNER, 1991). Die extrazelluläre Matrix enthält Glykosaminoglykane (Glykoproteine, Proteoglykane, Laminin, Fibronectin) welche regulierend auf den unidirektionalen Kammerwasserabfluss wirken sollen (KNEPPER & MCLONE, 1985). Insgesamt nimmt das UTM 74,3 % des ziliaren Spalts ein (SAMUELSON et al., 1989; BROOKS & MATTHEWS, 2007).

2.1.3. Das korneosklerale trabekuläre Maschenwerk (CSTM)

Das in der Sklera verankerte Fasergeflecht hat eine siebartige Wirkung und kann beim Pony nur noch Partikel mit einer Größe von 3 µm passieren lassen (SMITH et al., 1986). Es schließt an das UTM an und hat im Gegensatz zu diesem eine Basalmembran. Auch konnten von WAGNER (1991) vereinzelt epitheliale Makrophagen in dem radiär und zirkulär verlaufenden Geflecht gefunden werden. Für DE GEEST et al. (1990) erschien die gesamte Struktur unpigmentiert und kompakter organisiert. Die kurzen, kräftigen Zellausläufer der Epithelzellen beginnen am peripheren Ende der Descemet Membran und verschmelzen im kaudalen Bereich mit dem Ziliarkörper. Der Anteil des CSTM am ziliaren Spalt liegt bei 21,5% (SAMUELSON et al., 1989; BROOKS & MATTHEWS, 2007). Beim Primaten zeigte TRIPTHI (1974), dass mit zunehmendem Alter kontinuierlich weniger elastische Faser im CSTM und UTM sind. Das Vorkommen von Curly Kollagen (Typ VI) wurde im CSTM beschrieben (SAMUELSON et al., 1989), welches mit zunehmendem Alter mehr wird und besonders oft in an Glaukom erkrankten Augen gefunden wird (ROHEN & STRAUB, 1967; LÜTJEN-DRECOLL et al., 1989).

2.1.4. Das supraziliäre trabekuläre Maschenwerk (STM)

Das supraziliäre trabekuläre Maschenwerk füllt den Spalt zwischen Sklera und Ziliarkörper in paralleler Faserausrichtung aus und liegt im direkten Anschluss dem CSTM an. Über den hinteren Bereich führt es bis in die tiefen Choroideaschichten. Die Auskleidung besteht aus einschichtigem Plattenepithel, welches keine Basalmembran besitzt und dessen Zytoplasmaausläufer nur Verbindung zu direkt benachbarten Zellen ausbilden. Die zwischen den Epithelzellen geformten Poren bilden einen Kontakt mit den bis zu 30 µm großen supraziliären Räumen und dem Maschenwerk, welches sich zwischen der Sklera und den Fasern des STM formiert (WAGNER, 1991).

2.1.5. Das endotheliale Maschenwerk (ETM)

Das endotheliale Maschenwerk liegt unmittelbar vor dem Kammerwasserplexus und hinter dem CSTM. Es ist charakterisiert durch seine homogene Grundsubstanz, die aus unregelmäßig geformten Epithelzellen und eingelagerten Kollagenfibrillen besteht. Kräftige Zytoplasmaausläufer verbinden die Epithelzellen sowohl untereinander als auch mit den benachbarten Kollagenfibrillen (WAGNER, 1991).

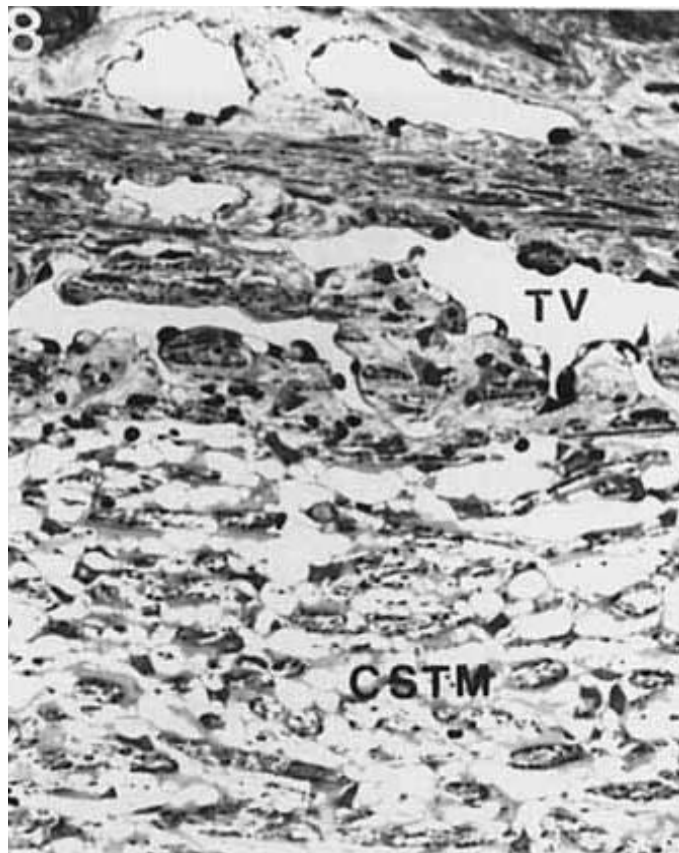


Abbildung 2: Trabekulärer Venenabfluss im Lichtmikroskop bei 250x Vergrößerung (modifiziert nach Smith 1988): TV: Trabekuläre Venen; CSTM: Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk

2.2. Das Kammerwasser

2.2.1. Physiologie des Kammerwassers

Das Kammerwasser dient der Aufrechterhaltung des Augeninnendruckes, sowie der Ernährung der avaskulären Kornea und Linse und der Entsorgung von Stoffwechselprodukten, weswegen es in seiner Zusammensetzung variiert. Hauptproduktionsstelle ist der Ziliarkörper, welcher aus pigmentiertem und nicht-pigmentiertem Epithel aufgebaut ist. In den ca. 100 Processus ciliares der nicht-pigmentierten Epithelzellen wird aktiv und passiv das Kammerwasser produziert (WISSDORF et al., 2002). Eine geringe Produktion von Kammerwasser erfolgt in den Corpora nigra (WALDE, 1984).

Die Sekretion von Natrium- und Chloridionen, sowie die Sezernierung von Ascorbinsäure und Aminosäuren mit Hilfe einer Natrium-Kalium-ATPase sind die Hauptfaktoren der **aktiven** Bildung. Durch diese osmotisch aktiven Moleküle wird Flüssigkeit mittels Diffusion angezogen. Durch die Carboanhydrase ist ein zusätzlicher energieabhängiger Transportmechanismus vorhanden (MILLER, 2008).

Die **passive** Bildung (ca. 1/3) erfolgt mittels Ultrafiltration in den gewundenen Gefäßen der Fortsätze des Ziliarkörpers. Hierbei dringt Plasma durch das gefenesterte Endothel in das Bindegewebsstroma über die Basallamina des Stratum pigmenti corporis ciliaris, dem zweischichtigen Zottenepithel und der Basallamina des nicht pigmentierten Epithels in die hintere Augenkammer. Von der inneren Basallamina entspringen die Fibrillinfibrillen, welche die Zonulafasern bilden (WELSCH, 2005). Die zwischen dem Ziliarkörperepithel ausgebildeten Tight-junctions und die fenestrierten Kapillaren im Stroma verhindern den Übertritt von Proteinen und Zellen und bilden somit die Blut-Kammerwasserschranke. Entstehen Schäden im Epithel, kann ein erhöhter Proteinanteil im Kammerwasser nachgewiesen werden. Physiologisch liegt dieser bei ca. 0,2 mg/100ml (MILLER, 2008). Das Kammerwasservolumen in der hinteren Augenkammer beträgt im Durchschnitt 1,6 ml und in der vorderen Augenkammer 2,4 ml (BARNETT et al., 2004).

2.2.2. Der Kammerwasserabfluss

Die Stromrichtung des Kammerwassers wird durch eine Temperaturdifferenz zwischen dem wärmeren Augeninneren und der kälteren Außenseite der Kornea reguliert (LAVACH, 1989; BARNETT et al., 2004).

Der Kammerwasserplexus erstreckt sich zwischen der CSTM, der ETM und der Sklera und nimmt ca. 4,2 % der Fläche ein (SAMUELSON et al., 1989; BROOKS & MATTHEWS, 2007).

Ab der Mitte des CSTM sind Poren ausgebildet, die an der luminalen Seite der Zellmembran eine Größe von bis zu 10 µm zum Lumen des Gefäßendothels haben. Die hintere Begrenzung bildet das STM. Das Kammerwasser fließt von dem intraskleralen Plexus durch die Vv. vorticosae zurück in den Blutkreislauf (WAGNER, 1991). Für den Abfluss sind vier Mechanismen und zwei Abflusswege beschrieben. Zu den vier Mechanismen gehören Mikropinozytose, interzelluläre Lücken oder Öffnungen, intrazelluläre Kanäle und endotheliale Vakuolenbildung (COLE & TRIPATHI, 1971; TRIPATHI, 1977). Die zwei Abflussmöglichkeiten setzen sich wie folgt zusammen:

Der **konventionelle Weg** des Kammerwasserabflusses führt über druckabhängige Vakuolenbildung an der basalen trabekulären Seite der Endothelzellen des Kammerwasserplexus. Hierbei werden je nach Druck (hypo-, normo-, hyperbarem) keine, kleine oder sehr große Vakuolen gebildet, die im Anschluss mit der apikalen Seite fusionieren (JOHNSTONE & GRANT, 1973; TRIPATHI, 1977). Hierdurch entsteht ein transzellulärer Kanal, der die Flüssigkeit über das LP, das UTM und das CSTM in die Gefäße des Kammerwasserplexus schleust. Partikel, die größer als 3 µm sind, werden siebartig im CSTM abgefiltert (SMITH et al., 1986). Dieses Gefäßsystem weist viele Anastomosen auf und endet in den Blutgefäßen der Choroidea (TRIPATHI, 1977).

Wie bei einigen anderen Säugetieren wird beim Pferd noch ein sekundärer Weg des Kammerwasserabflusses beschrieben, welcher beim Hund nachgewiesen druckunabhängig ist (BARRIE et al., 1985). Dieser Abfluss, als **unkonventioneller oder uveoskleraler Weg** beschrieben, führt vom kaudalen Teil des trabekulären Maschenwerkes, über die Iriswurzel, in das Ziliarkörperstroma und von dort in die

Vv. Vorticosae (SMITH et al., 1988). Das Kammerwasser aus den supraziliaren und subarachnoidalen Räumen dispersiert in die interstitiellen Räume des M. ciliaris, dem nervennahen Bindegewebe und wird dann durch kolloidosmotische Kräfte in die choroidalen und skleralen Blutgefäße absorbiert, bzw. diffundiert in das orbitale und okuläre Gewebe.

Der Abfluss wird auch durch den Venendruck in den episkleralen Gefäßen und der Spannung der Tunica fibrosa, der äußersten Augenhaut reguliert (KELLNER, 1994). Hierdurch hat das Gewebe eine drosselklappenähnliche Funktion, welche bei vermindertem Druck zu einer Vorwölbung des Maschenwerkes führt und die Poren dadurch verengt. Steigt der intraokulare Druck, öffnen sich die Zwischenräume, die Trabekel des UTM werden eng an die Sklera gepresst und der Plexus venosus sclerae wird im Lumen enger. Die dabei entstehenden Vakuolen im Zytoplasma wölben sich zum Lumen des Kanals. Bei Narbenbildung, z.B. durch Entzündungen, sind diese elastischen Mechanismen nicht mehr möglich, weil das Gewebe zu rigide wird (JOHNSTONE & GRANT, 1973).

2.2.3. Der intraokulare Druck

Das Verhältnis von produziertem Kammerwasser zu abfließendem Kammerwasser kann in Form des intraokularen Druckes gemessen werden (UTTER & BROOKS, 2011). Dieser Druck kann invasiv oder mittels Applanationstonometrie, bzw. mit der Rebound-Tonometrie bestimmt werden. Der mittlere Augeninnendruck wurde beim Pferd mit $23,3 \pm 6,9$ mm Hg festgelegt (MILLER et al., 1990) und eine Formel für die Berechnung des wahren IODs mittels Tono-Pen XL[®]-Wert $+ 5,16$ mm Hg / $0,84$ beschrieben (STEIFF, 1996). Der durchschnittlichen Kammerwasserabfluss wurde mit $0,88 \pm 0,65$ μ l pro Minute pro mm Hg berechnet (SMITH et al., 1986).

2.3. Das Glaukom

2.3.1. Definition

Für die Glaukomerkrankung sind verschiedene Ursachen mit folgenden Konsequenz beschrieben: Zum einen eine Funktionsstörung der retinalen Ganglienzellen bzw. Schädigung der Nervenfasern des N. opticus und damit einhergehend die Exkavation der Sehnervenpapille, zum anderen eine Störung des Kammerwasserabflusses mit gleichzeitiger Erhöhung des Augeninnendruckes (EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY, 2010). Für eine Glaukomerkrankung bei einem Pferd in den USA liegt die Prävalenz bei 0,07 % (MILLER et al., 1995). In deutschen Studien konnte bei 6 % der vorgestellten Augenpatienten ein Glaukom diagnostiziert werden (WOLLANKE, 2002; DRIESSEN, 2009). Das durchschnittliche Alter bei der Erstvorstellung liegt bei 9,5 Jahren mit einer Spanne von 2 Wochen bis 23 Jahren (CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009). Eine relative Häufung von Schecken (Knabstrupper, Appaloosa und Paint Horses) wurde beschrieben (MILLER et al., 1995; BROOKS, 2002; WOLLANKE, 2002; CURTO et al., 2013; BAUMGART, 2014) und von DRIESSEN 2009 um Traber und Isländer ergänzt. Pferde, die älter als 15 Jahre sind, haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (SMITH et al., 1988; MILLER et al., 1995; MILLER, 2008; DRIESSEN, 2009; CURTO et al., 2013).

In den Vereinigten Staaten sind ein Großteil der Glaukompatienten Appaloosa und Quarter Horses (MILLER et al., 1995; WILKIE & GILGER, 2004; MILLER, 2008; UTTER & BROOKS, 2011; CURTO et al., 2013).

2.3.2. Einteilung der Glaukome

Die Einteilung der Glaukome wird ätiologisch in primäre, sekundäre und kongenitale Glaukome gegliedert. Eine detailliertere Differenzierung ist mit Hilfe der Beurteilung des Kammerwinkels gegeben. Hierbei wird zwischen einem offenen, verengten oder geschlossenen Winkel, auch „Winkelblockglaukom“ genannt, sowie einem offenen oder aber dysplastischen Abfluss unterschieden (MARTIN, 1995; MILLER, 2008).

Primärglaukome treten ohne einen Zusammenhang zu vorausgegangenen Augenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen auf. Sie gelten als vererbbar,

sind jedoch beim Pferd nur vereinzelt beschrieben wurden (BROOKS et al., 1987; UTTER & BROOKS, 2011). Eine Einteilung erfolgt in **primäre Engwinkel Glaukome**, bei denen der Kammerwinkel gonioskopisch verengt oder verschlossen erscheint und **primäre Offenwinkel Glaukome**, bei denen in der Gonioskopie keine Pathologie im Öffnungsgrad des Winkels festgestellt wird. Diese entstehen ohne erklärbaren Grund und haben das Potential auf beiden Augen aufzutreten (BROOKS et al., 1987). Dabei handelt es sich meist um altersunabhängige morphologische Veränderungen, die zu einer Verdickung des trabekulären Kollagens führen und somit den Abflusswiderstand erhöhen. Unter anderem besteht die Theorie, dass die Auflagerungen, die zur Verdickung des trabekulären Kollagens führen, aus von den angrenzenden Trabekeln gebildetem extrazellulärem Material besteht (LÜTJEN-DRECOLL & KRUSE, 2007). Bei zunehmendem Alter ist auch ein vermehrtes Vorkommen von Kollagen VI im Trabekelwerk beschrieben wurden (ROHEN & STRAUB, 1967; SMITH et al., 1986; LÜTJEN-DRECOLL et al., 1989). Für diese Glaukomform konnte keine Rasseprädisposition festgestellt werden (WILKIE & GILGER, 2004).

Sekundärglaukome treten als Folge von zuvor abgelaufenen Uveitiden, sowie Neoplasien, Traumata und subluxierten Linsen auf (WILCOCK et al., 1991; PICKETT & RYAN, 1993; MILLER et al., 1995; CULLEN & GRAHN, 2000; UTTER & BROOKS, 2011). Histologische Untersuchungen an Augen, an denen ein Glaukom diagnostiziert wurde, zeigten diverse Ursachen für den intraokulären Druckanstieg. In der vorderen Augenkammer konnten **präiridiale Membranen**, die über die Vorderfläche der Iris, bzw. über die Oberfläche des LP ziehen, **Infiltrationen mit Entzündungszellen**, sowie eine **Fibrose des trabekulären Maschenwerkes** gefunden werden (WILCOCK et al., 1991; PICKETT & RYAN, 1993; CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009; CURTO et al., 2013). Diese Pathogenese wird auch als Neovaskularisationsglaukom gedeutet, da Bildung der Membranen durch angionetische Faktoren, wie Neoplasien, einer ischämischen Retina oder Leukozyteninfiltration begünstigt wird (WILCOCK et al., 1991). Folglich wird der primäre und der sekundäre Abflussweg beeinträchtigt und ein Engwinkelglaukom kann sich entwickeln (PEIFFER et al., 1990; WILCOCK et al., 1991; LEE, 1993). Durch Trauma, Störungen in der Blut-Kammerwasser-Schranke, sowie Tumore und Infektionen kann wie in Abbildung 3 und 4 dargestellt, eine Verlegung des

Kammerwinkels mittels **Fibrin, Erythrozyten, Zelldebris und Leukozyten** entstehen (BROOKS & MATTHEWS, 2004). Auch **ödematöse Veränderungen** wurden im Kammerwinkel bei Entzündungen beschrieben (KELLNER, 1994). Pferde mit Uveitiden, die Zeichen einer Iridozyklitis zeigten, konnten trotz verminderter Kammerwasserproduktion ein Glaukom entwickeln (MILLER et al., 1995), da unter anderem die Uvea atrophieren kann und somit als Folge der **Kammerwinkel kollabiert** (UTTER & BROOKS, 2011; CURTO et al., 2013). Hierbei können Verklebungen der Iris mit der Hornhaut (**anteriore Synechie**) oder der Linse (**posteriore Synechie**) den Abfluss mindern (WILCOCK et al., 1991). Letzteres wird als Pupillenblock durch eine **Iris bombata** beschrieben und soll auch beim Pferd zu einem Glaukom führen können (JONES, 1942; UTTER & BROOKS, 2011). Nach **Luxatio lentis anterior** konnte eine Glaskörperluxation in die vordere Augenkammer bei Rocky Mountain Ponys und Appaloosas beobachtet werden, welche zu einer Obstruktion der Pupille und des Kammerwinkels führt (UTTER & BROOKS, 2011).

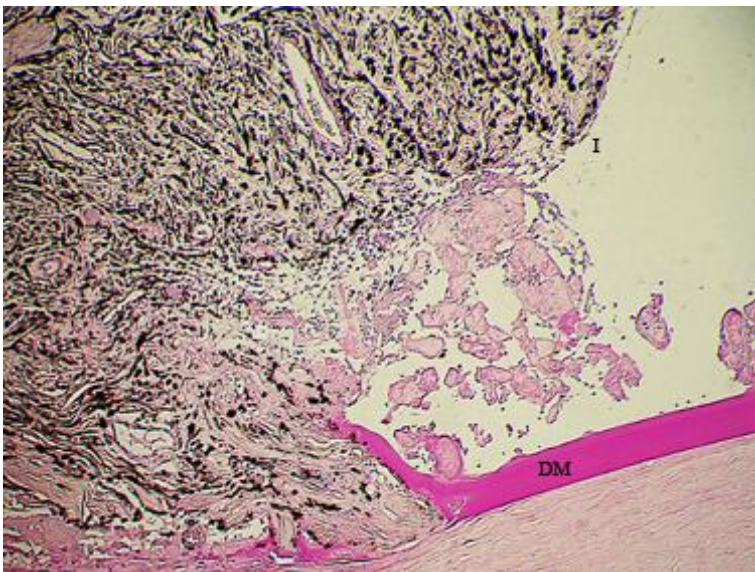


Abbildung 3: PAS (modifiziert nach DRIESSEN 2009), Hohe Anlagerung der Iriswurzel an den Iridokornealfalz bei 100x Vergrößerung, DM = Descemet Membran, I = Iris mit PAS positiver Struktur vor dem Ligamentum pectinatum

Die vereinzelt beim Pferd beschriebenen **kongenitalen Glaukome** lassen sich meist auf eine mesodermale Entwicklungsstörung zurückführen. Diese manifestiert sich in einer Goniodysgenese in Form von Linsenkolobomen, hypoplastischer Iris und fehlendem LP, wobei nicht alle Pathologien vertreten sein müssen und auch eine Variabilität in der 360° Ausbreitung im Auge beschrieben wurde (BARNETT et al., 1988; HALENDA et al., 1997). Zusätzlich wurden Period-Schiffsche-Reagenz-positive Septen im trabekulären Maschenwerk gefunden, welche den Kammerwasserabfluss behindert haben könnten (HALENDA et al.,

1997; CULLEN & GRAHN, 2000). Fehlt das LP, fehlt auch dessen Iris stützende Funktion, so dass der KW nicht offen gehalten werden kann (GELATT KN., 1973; HALENDA et al., 1997).

Zusätzlich spielt die Dauer der Erkrankung eine Rolle, so dass zwischen akutem und chronischem Glaukom differenziert werden kann (STADES et al., 2006).

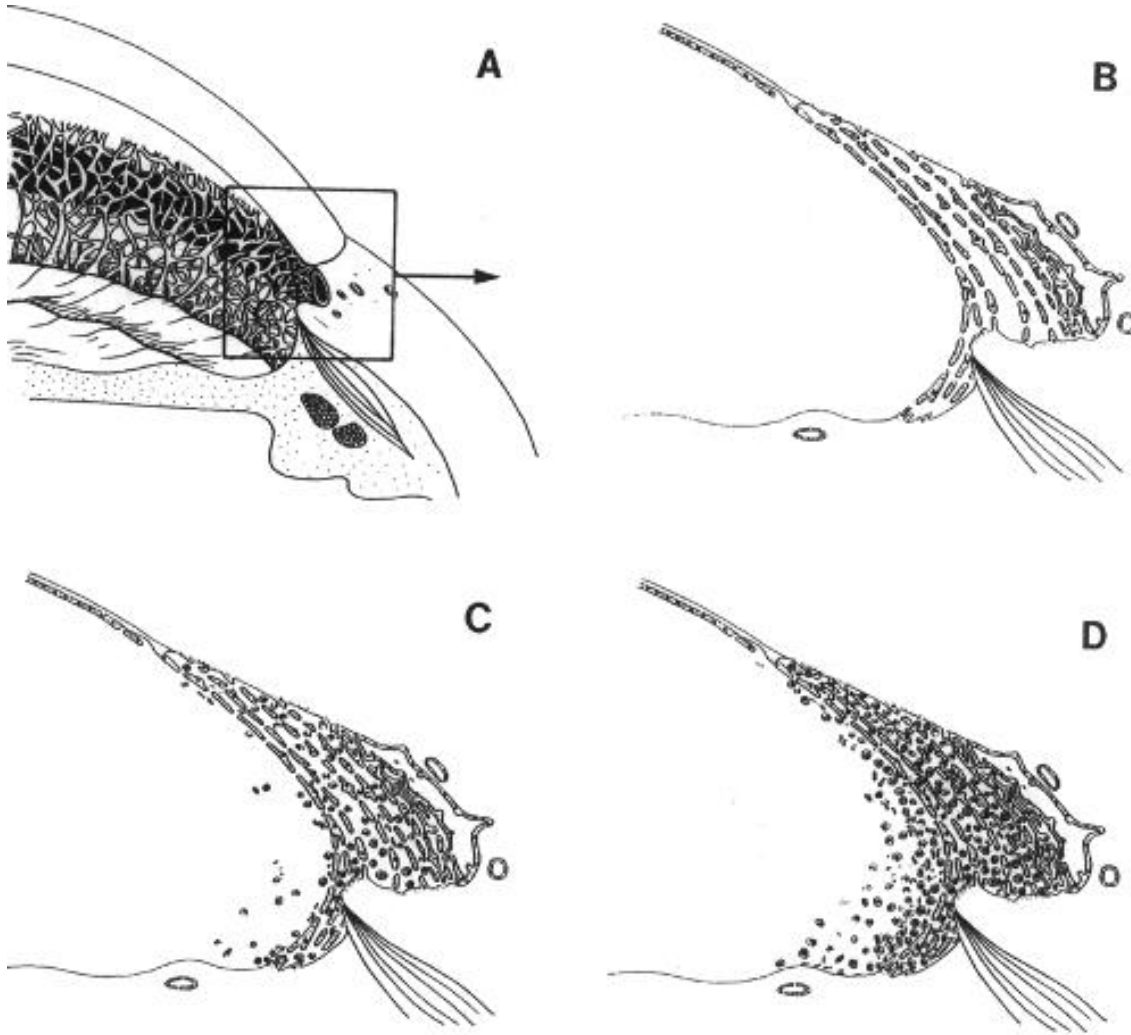


Abbildung 4: Glaukomentwicklung im Zusammenhang mit Uveitis (modifiziert nach MOORTHY et al., 1997): A und B: normales Erscheinungsbild des trabekulären Maschenwerkes, C: leichte Entzündungssymptome mit Infiltration von Lymphozyten, D: hochgradige Entzündungssymptome mit vielen Lymphozyten und Zelldebris

2.3.3. Symptome

Das Glaukom tritt oftmals einseitig auf und wird vom Besitzer meistens erst bei eindeutigen Symptomen als pathologisch erkannt (BROOKS & MATTHEWS, 2004; UTTER & BROOKS, 2011).

Schmerzsymptome werden beim Pferd selten gedeutet (WILCOCK et al., 1991), jedoch wurde beschrieben, dass die Tiere z.T. ein reduziertes Allgemeinbefinden zeigen. Die Algesie kann dabei u.a. durch den Dehnungsschmerz auf die NN. ciliares entstehen (BEDFORD, 1980). Auffällige Kennzeichen sind eine tränenverschmierte Umgebung des Auges, sowie ein **vergrößerter Augapfel** (Buphthalmus) (CULLEN & GRAHN, 2000).

Bei manchen Pferden konnte eine **Photophobie** als Schmerzsymptom gedeutet werden (LAVACH, 1989; WILCOCK et al., 1991; MILLER et al., 1995; WILKIE & GILGER, 2004). Da durch die Dehnbarkeit der Sklera des großen Pferdeaugapfels noch sehr hohe Drücke toleriert werden können, muss der **Visus** nicht eingeschränkt sein. Sowohl die Antwort auf Drohgebärden als auch der konsensuelle Pupillarreflex fallen häufig positiv aus (UTTER & BROOKS, 2011).

Die **Bindehäute** können durch die gestauten Episkleralgefäße gerötet erscheinen und Bereiche der Sklera können sichtbar werden (LAVACH, 1989).

Die **Hornhaut** kann klar, oft aber fokal oder diffus getrübt erscheinen und Zeichen eines Ödems aufweisen. Eine dauerhaft aufgequollene Hornhaut kann bullöse Keratitiden entwickeln. Des Weiteren können sekundäre Hornhautdefekte zu Hornhautvaskularisation führen oder sich zu nicht heilenden Hornhautulzera entwickeln (MILLER et al., 1995; GILGER, 2003). Ein Buphthalmus soll die Entstehung einer Expositionskeratits begünstigen (BROOKS & MATTHEWS, 2004; UTTER & BROOKS, 2011). Bei einer transparenten Hornhaut können Bändertrübungen ein Hinweis für Druckschwankungen sein, jedoch ist diese Pathologie nicht als pathognomonisch für einen vorangegangenen Druckanstieg zu deuten (WILKIE & GILGER, 2004). Diese Bändertrübungen stellen Risse in der Descemet Membran dar und werden auch als Haab'sche Striae bezeichnet (CIBIS & TRIPATHI, 1982). Fibrotische Veränderungen im Bereich der Bändertrübungen wurden beim chronischen Glaukom beschrieben (UTTER & BROOKS, 2011).

Die **vordere Augenkammer** kann sich vertieft zeigen und eine diffuse Trübung aufweisen, ursächlich hierfür kann eine defekte Blut-Kammerwasserschranke sein. Die **Iris** kann fokal Depigmentierungen zeigen, welche Folge von vorangegangenen Iridozyklitiden sein können (UTTER & BROOKS, 2011). Die **Pupille** zeigt im frühen Stadium noch Reaktion auf Licht (GILGER, 2003), aber auch verminderte und stark verzögerte Antworten wurden beschrieben (LAVACH, 1989; MILLER et al., 1995; BROOKS & MATTHEWS, 2004). Der Grund hierfür können sekundäre Verklebungen sein (PICKETT & RYAN, 1993), z.B. als Folge einer Uveitis (LAVACH, 1989) oder durch Hemmung des M. sphincter pupillae und okulomotorischer Neuropaxie (BEDFORD, 1980).

Auch eine Katarakt wird beschrieben, als Folge des fortgeschrittenen Alters, oder durch vorangegangene Entzündungen, die zu einer mangelhaften Ernährung der **Linse** geführt haben. Bei Linsentrübung ist die Linse nicht mehr so elastisch und die Akkomodation mittels der Zonulafasern ist eingeschränkt. Die Linse kann in situ liegen, oft aber auch subluxiert oder luxiert in der vorderen oder hinteren Augenkammer gefunden werden. Dabei ist nicht erkenntlich, ob die Luxation einen erhöhten Druck verursacht hat, oder aber der erhöhte Druck, bzw. die Rigidität der Linse, zu Rissen in den Zonulafasern und somit zu einer Subluxation und letztendlich zu einer Luxation geführt haben (LAVACH, 1989; BROOKS & MATTHEWS, 2007; MILLER, 2008; UTTER & BROOKS, 2011).

Je nach Trübung der vorderen Strukturen kann der **Glaskörper** beurteilt werden. Dieser kann transparent sein oder diffuse Trübungen aufweisen (DRIESSEN, 2009; ROTH, 2013).

Häufig können die Glaukompatienten noch sehen, jedoch ist auch eine Excavation der **Papilla optica**, sowie eine Atrophie des N. opticus bei chronischen Glaukompatienten beschrieben (UTTER & BROOKS, 2011; CURTO et al., 2013).

Der **Augeninnendruck** ist erhöht, kann aber aufgrund des zirkadianen Charakters in der Norm gemessen werden (CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009), weswegen mehrere Erhebungen notwendig sind, um eine genaue Diagnose zu stellen (UTTER & BROOKS, 2011). Höhere Werte sind am Abend messbar (VAN DER WOERDT et al., 1995). In der Glaukomstudie mit den meisten Patienten

(n= 231) wurde bei der Erstuntersuchung ein Augeninnendruck von 43 mm Hg \pm 21 mm Hg gemessen (DRIESSEN, 2009). Selbst ein verminderter Augeninnendruck konnte von BROOKS (2003) beschrieben werden, als dessen Ursache eine Ziliarkörperatrophie in Folge eines chronischen Glaukoms mit Buphthalmus angesehen wurde.

Der Augapfel wird durch den chronisch erhöhten Druck gedehnt. Im mittels Ultraschall gemessenen **Bulbusdurchmesser** wurde eine Seitendifferenz von mehr als 2 mm als signifikant für eine Vergrößerung des Bulbus beschrieben (CRONAU, 2004; DRIESSEN, 2009).

Ist das Glaukom als **Folge einer Uveitis** entstanden, werden vermehrt anteriore -, sowie posteriore Synechien, Trübungen des Kammerwassers, Katarakte, Atrophie der Corpora Nigra (WILKIE & GILGER, 2004) und Retinitiden, sowie retinale Degenerationen diagnostiziert (DAVIDSON et al., 2002).

Auch **intraokulare Neoplasien** und **Tumore** können zu einer Verlegung des Kammerwinkels führen und somit den Augeninnendruck steigern (BROOKS & MATTHEWS, 2004).

Im Auge befindliche Antikörper gegen **Leptospiren** konnten bei 14 % der untersuchten Patienten nachgewiesen werden (WOLLANKE, 2002; DRIESSEN, 2009). In einer kleineren Studie wiesen fünf von sechs Pferden, die an einem Glaukom erkrankt waren, einen positiven MAR Befund auf (PICKETT & RYAN, 1993).

2.3.4. Therapiemöglichkeiten

2.3.4.1. Medikamentelle Therapie

Das Ziel der Glaukomtherapie ist eine frühzeitige Senkung des Augeninnendruckes, um eine Sehnervenschädigung und dadurch einhergehende Einschränkung des Gesichtsfeldes zu verhindern. Hierfür werden folgende Ansätze beschrieben: **Senken der Kammerwasserproduktion, Unterdrückung der intraokulären Entzündungserscheinungen und Förderung des Kammerwasserabflusses** (SMITH et al., 1986; UTTER & BROOKS, 2011).

Für eine Verminderung der Kammerwasserproduktion werden **lokale β -Blocker** eingesetzt. Dabei ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht bekannt: Eine Blockierung der Rezeptoren in den Proc. Ciliaris (UZYCH & ZIMMERMAN, 1997), eine Minderung der Na-K-ATPase –Funktion (RITTENHOUSE & POLLACK, 2000) und die Regulation der Gefäßweite werden diskutiert (WATANABE & CHIOU, 1983). Der β_2 - Rezeptor hat eine Wirkung auf das nichtpigmentierte Ziliarkörper-epithel (NATHANSON, 1981; TROPE & CLARK, 1982). In den Zellen kommt es zu einer Konzentrationsminderung der cyclischen Adenosin-Monophosphats, wodurch weniger Kammerwasser produziert wird, jedoch der Kammerwasserabfluss nicht beeinflusst wird (UZYCH & ZIMMERMAN, 1997). Zu den am häufigsten verwendeten β -Blockern zählt Timololhydrochlorid (Tim-ophthal[®], Dr. Winzer Pharma GmbH). Dieses Pharmakon führte bei einmaliger Verabreichung an augengesunden Stuten in einer 0,5 % Lösung nach acht Stunden zu einer Drucksenkung von 17 %. Über einen längeren Zeitraum (5 Tage) und einer zweimal täglichen Applikation konnte eine Drucksenkung von 27 % erreicht werden (WOERDT et al., 2000). Die beschriebenen Nebenwirkungen, wie Miosis, wurden auf eine exzitatorische Wirkung bzw. eine Inhibition der α -Rezeptoren zurückgeführt. Die Wirksamkeit von Tim-ophthal[®] konnte nur bei einem Augeninnendruck von unter 40 mm Hg festgestellt werden. Bei Pferden die einen höheren Wert aufwiesen, war eine Drucksenkung durch die alleinige Wirkung des β -Blockers nicht möglich (DRIESSEN, 2009).

Eine weitere Möglichkeit die Kammerwasserproduktion zu mindern, besteht durch die Gabe von **Carboanhydrase-Hemmern**. Sowohl eine topische als auch eine systemische Anwendung wirkt am Hornhautendothel, am pigmentierten und nicht-

pigmentierten Ziliarkörperepithel, in den Müllerzellen und dem retinalen Pigmentepithel (DERICK, 1994). Erst wenn 98 % der Carboanhydrase gehemmt sind, kann der IOD gemindert werden (BRECHUE & MAREN, 1993). Die osmotisch wirksamen Stoffe wie Natrium-Ionen und Bikarbonat werden vermindert in die hintere Augenkammer sezerniert, der osmotische Druck ist dadurch geringer und es wird bis zu 40 – 60 % weniger Kammerwasser gebildet (FRIEDLAND & MAREN, 1984). Eine Druckminderung um 10 % an gesunden Pferdeaugen wurde durch zweimalige topische Applikation von Dorzolamid erzielt (WILLIS, ROBBIN, et al., 2001). Neuere Studien zeigen auch einen druckmindernden Effekt von ein- zweimaliger Gabe von Brinzolamid (GERMANN et al., 2008). Die systemische Verabreichung von Dichlorphenamid kann angewendet werden, der Elektrolythaushalt sollte aber kontrolliert werden (ALBERTS et al., 2000; UTTER & BROOKS, 2011). Studien zum alleinigen Einsatz von topischen und systemischen Carboanhydrasehemmern bei an Glaukom erkrankten Pferden fehlen. Als Kombinationspräparat mit dem β -Blocker Timololhydrochlorid ist das am häufigsten empfohlene Cosopt® (Chibret Pharmazeutische GmbH) auf dem Markt (UTTER & BROOKS, 2011) .

Eine weitere Wirkstoffgruppe, die zu einer verminderten Kammerwasserproduktion führt und den uveoskleralen Abfluss unterstützt sind die **α_2 -Agonisten** (TORIS et al., 1995). Diese wirken an der Präsynapse durch Minderung der Noradrenalin Ausschüttung und an der Postsynapse durch verminderte cAMP Bildung (OGIDIGBEN et al., 1994). In der Veterinärophthalmologie wird Brimonidin (Handelsname Alphagan®, Allergan Pharmaceuticals Ireland) eingesetzt. Es weist die höchste α_2 -Selektivität auf und wirkt neuroprotektiv, sowie je nach Tierspezies vasodilatatorisch als auch vasokonstriktiv (BURKE & SCHWARTZ, 1996). Studien mit alleiniger Anwendung des α_2 -Agonisten fehlen beim Pferd.

Prostaglandinanaloga sind besonders wirksam in der Glaukomtherapie von Hunden. Zu den beim Pferd angewendeten zählt das Latanoprost, ein PGF₂ α Analogon (UTTER & BROOKS, 2011). Dieses wird von der Kornea hydrolysiert und als aktiver Metabolit in die vordere Augenkammer geschleust. Hier führt es zur Relaxation des Ziliarmuskels und zur Umgestaltung der extrazellulären Matrix und verbessert somit den sekundären Kammerwasserabfluss. Der genaue Me-

chanismus dahinter ist bis heute noch nicht verstanden. Bei Langzeitanwendung konnte auch ein verbesserter Abfluss über den primären Weg festgestellt werden (RICHTER et al., 2003). An augengesunden Pferden konnte bei einmal täglicher Gabe von 0,1 ml Latanoprost in einer Konzentration von 0,005 % eine Senkung des Augeninnendruckes von 5 % bei männlichen Tieren und 17 % bei Stuten gemessen werden. Allerdings zeigten alle augengesunden Tiere in Folge der Therapie Entzündungszeichen wie Konjunktivitis, Epiphora, Blepharospasmus und Lidödem (WILLIS, DIEHL, et al., 2001).

Der Einsatz von **Nicht-steroidalen Antiphlogistika** kann systemisch unter Verwendung von Phenylbutazon, Flunixin meglumin und Acetylsalicylsäure zu einer Hemmung der Iridozyklitis führen (UTTER & BROOKS, 2011). Eine Verbesserung des Hornhautödems und Senkung des intraokularen Augendruckes konnten beobachtet werden (PICKETT & RYAN, 1993).

Der systemische Einsatz von **Kortikosteroiden** kann den IOD bis in den physiologischen Bereich mindern (WILCOCK & WOLFER, 1991).

Lokal führt der Einsatz von Steroiden zu einer Minderung der Neovaskularisation und der Narbenbildung, so dass die Ödembildung abgeschwächt wird (BONEHAM & COLLIN, 1995). Auch drucksenkende Eigenschaften wurden der lokalen Applikation zugesprochen (BROOKS et al., 1987). Jedoch muss bedacht werden, dass die Gabe von Steroiden auch kontraindiziert in der Glaukomtherapie sein kann, da die Epithelisierung der Hornhaut negativ beeinflusst wird und Kollagenasen aktiviert werden können (BROWN et al., 1970).

In der Glaukomtherapie werden auch **Zykloplegika** verwendet. Die **Engstellung der Pupille** kann mit Parasympathomimetika beim Kleintier erfolgen. Jedoch ist dessen Einsatz beim Pferd umstritten, da ein schmerzhaftes Auge zu einem Pupillenspasmus führt und die Gefahr einer Synechienbildung durch Einsatz von Miotika gesteigert wird. In der aktuellen Literatur wird nur noch von Toth zu einer Pilocarpintherapie geraten (TÓTH et al., 2010), welche von anderen Autoren nicht mehr empfohlen wird (BROOKS & MATTHEWS, 2007; UTTER & BROOKS, 2011).

In der Kleintierophthalmologie hat die Glaukomtherapie hingegen mit Pilocarpin mehr Erfolg (WHITLEY et al., 1980), da die beim Pferd fehlende longitudinale Ziliarkörpermuskulatur zu einer Widerstandsminderung im Maschenwerk führt und somit der primäre Abfluss erleichtert wird (VAN DER WOERDT et al., 1998).

Die **Weitstellung der Pupille** erfolgt mit Sympathomimetika und Parasympatholytika. Da beim Pferd die Innervation des M. dilatator pupillae wahrscheinlich nur schwach adrenerg erfolgt, haben α_1 -Agonisten wie Phenylephrin in alleiniger Anwendung keine Wirkung (HACKER et al., 1987).

Somit bleibt für die Mydriasis nur eine Behandlung mit parasympatholytisch wirkenden Medikamenten. Hierzu zählen Atropin, Homatropin, Scopolamin, Cyclopentolat und Tropicamid.

Je nach Präparat sind Wirkungseintritt und Dauer an der glatten Muskulatur unterschiedlich. In der Glaukomtherapie wurde Atropin als Mittel der Wahl empfohlen (SMITH et al., 1986). Jedoch wird in aktueller Literatur darauf hingewiesen, dass deren Einsatz nur unter strenger Druckkontrolle erfolgen soll, da auch ein Anstieg des IOD beobachtet wurde (HERRING et al., 2000; BROOKS & MATTHEWS, 2007; UTTER & BROOKS, 2011). In einer Studie an augengesunden Pferden führte der lokale Einsatz von Atropin BID bei zehn von elf Tieren zu einer Druckminderung um 11,2 %, ein Tier entwickelte einen Anstieg des IODs (HERRING et al., 2000). In einer weiteren Untersuchung konnte der begünstigende Effekt auf den primären Kammerwasserabfluss an einem Pferd gezeigt werden. Hier war mittels Atropin-Therapie der Öffnungsgrad des Kammerwinkels um $5,8^\circ$ vergrößert wurden (DRIESSEN, 2009). Es wird vermutet, dass Atropinanwendung zudem die Blut-Kammerwasser-Schranke stabilisiert, wodurch weniger Entzündungsprodukte in die hintere Augenkammer gelangen (SWAN & HART, 1940; WILKIE & GILGER, 2004).

2.3.4.2. Chirurgische Therapie

Transsklerale Laserzyklokoagulation

Die Verödung des Ziliarkörpers kann mittels Neodymium-dotierten-Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG) -Laser (WHIGHAM et al., 1999; MORREALE et al., 2007) oder Diodenlaser erfolgen (MORREALE et al., 2002). Diese chirurgische Behandlungsmöglichkeit wird empfohlen, wenn die konservative Therapie nicht ausreichend ist.

Ziel der Behandlung ist eine Verödung des Stromas und des Epithels der Pars plicata des Ziliarkörpers. Durch die Energieabsorption über die melaninhaltigen Zellen entsteht eine Gewebsnekrose, die im Epithel, im Stroma und entlang der Gefäßwände nachgewiesen werden konnte (COOK et al., 1997; MORREALE et al., 2007).

Je nach Laser sind die eingestellte Energie, die Punktzahl und das Zeitintervall variabel. In der Literatur wurden dazu verschiedene Angaben gemacht, die beim Nd:YAG – Laser zwischen 10 und 13 Watt, 25 - 110 Punkten und 0,3 bis 0,5 Sekunden variieren (WHIGHAM et al., 1999) und beim Diodenlaser bei 1,5 – 1,8 Watt und 1,5 Sekunden (MORREALE et al., 2002; MORREALE et al., 2007), bzw. 1 - 2 Watt, 1,5 - 5 Sekunden und 40 - 70 Punkte lagen (WILKIE et al., 2001). Beim Einsatz am Bulbus wird darauf geachtet, dass Linse, Zonulafasern, Iris und Retina ausgespart werden, da sonst die Gefahr einer Katarakt besteht (WHIGHAM et al., 1999; MILLER et al., 2001). Orientierungspunkte für den Lasereinsatz sind 4 – 6 mm vom äußeren dorsalen und ventro-temporalen Limbus entfernt, wobei der Bereich auf 6 und 9 Uhr ausgespart werden sollte, da in diesem Bereich die Aa. ciliaris posteriores longae liegen, deren Verletzung zu einem Hyphaema führen könnten (MILLER et al., 2001). Bei der intraokularen Laseranwendung mittels Endoskop entwickelten alle behandelten zuvor augengesunden Pferde in Folge der Operation eine Katarakt (HARRINGTON et al., 2013).

Wie über den korrekten Lasereinsatz gibt es auch zu der Erfolgsquote der Laserzyklokoagulation unterschiedliche Angaben. So wurde für den Nd:YAG Laser eine anfängliche Druckminderung um 93 % beschrieben, welche nach 20 Wochen nur noch bei 60 % lag (WHIGHAM et al., 1999). In einer Studie an 42 erkrankten Au-

genmittels Diodenlaser konnte eine signifikante Drucksenkung über einen mittleren Zeitraum von 49 Wochen gezeigt werden (ANNEAR et al., 2010). Bei einer weiteren Diodenlaserstudie an acht gesunden Pferdeaugen war der IOD nach 6 Monaten durchschnittlich um 20 % vermindert (CAVENS et al., 2012). Die erste messbare Druckminderung nach Diodenlasereinsatz ist nach 2-4 Wochen zu erwarten (DRIESSEN, 2009; UTTER & BROOKS, 2011). Mehrfache Behandlungen können je nach Intensität zu einer Phthisis bulbi führen (CULLEN & GRAHN, 2000).

Bevor die Koagulation mittels Laser durchgeführt wird, sollte das Pferd antiphlogistisch vortherapiert sein und die Hornhaut im Falle von kleinen Defekten antibiotisch abgedeckt sein (GILGER, 2003).

2.4. Mögliche Ursachen des Sekundärglaukoms

2.4.1. Katarakt

Die Pferdelinse besteht aus 6000 Lagen von Fibrillen, die einen Durchmesser von 8 – 10 µm haben (LAVACH, 1989). Das Erscheinungsbild einer getrübten Linse entsteht, wenn das Licht durch die geschädigten Kristallinproteine, welche zu Fibrillen aggregieren, abgelenkt wird (DAHLM, 2004). Durch oxidative Schäden, Ionendisbalancen aufgrund Na-K-ATPase-Schäden und gesteigerter Proteaseaktivität wird die Kataraktbildung begünstigt (BROOKS & MATTHEWS, 2007). Die Kataraktentstehung kann wiederum zu Glaukombildung führen (YANOFF & SASSANI, 2008). Rocky Mountain Pferde haben oftmals angeborene Veränderungen im Bereich der vorderen Augenkammer, wovon auch die Linse betroffen ist. Kataraktbildung, Linsenluxation und eine Dysgenese des vorderen Segmentes wurden beschrieben (RAMSEY et al., 1999). Pferde, die älter als 18 Jahre sind, weisen öfter eine Katarakt auf (MATTHEWS, 2000). Auch in Folge der equinen rezidivierenden Uveitis ist gehäuftes Auftreten der Linsentrübung beschrieben worden (MILLER & WHITLEY, 1987). In Europa hatten in einer Studie an 38 Augen 34 % nach der ERU und dessen operativen Eingriff eine Katarakt entwickelt (FRÜHAUF et al., 1998), in Amerika konnte in 46 % der 24 operierten Augen Trübung diagnostiziert werden (BROOKS et al., 2001).

Die Entstehung einer Kernsklerose, die keine Form der Katarakt ist, wird beim älteren Pferd beschrieben. Hierbei wird der Linsenkern durch Bildung von sekundären Fibrillen komprimiert (DAVIDSON & NELMS, 2007).

2.4.1.1. Phakolytische Uveitis

Die phakolytische Uveitis ist eine Form der vorderen Uveitis, bei der Makrophagen das Zellbild dominieren. Obwohl die Linsenkapsel intakt ist, kann Linsenprotein austreten und die Form der Kernkatarakt kann entstehen (YANOFF & SASSANI, 2008). Diese wurde besonders bei den Hunderassen Spaniel und Pudel im Zusammenhang mit der hypermaternen Katarakt beobachtet (VAN DER WOERDT et al., 1992). Typische Symptome der phakolytischen Uveitis sind skleral injizierte Gefäße und Miosis, bei den chronischen Formen konnten auch vordere und hintere Synechien, Irisresiduen und Irishyperpigmentierungen beobachtet werden. Eine Trübung der vorderen Augenkammer war bei 50% der untersuchten Patienten

vorhanden. Im Verlauf konnte ein Glaukom oder eine Phthisis bulbi beobachtet werden (VAN DER WOERDT et al., 1992).

2.4.1.2. Phakoklastische Uveitis

Die phakoklastische Uveitis ist eine Reaktion von der Uvea gegen freigesetztes Linsenprotein nach einem Trauma oder aber bei Linsenkapseldefekten. Wird die Linse und das Linsenmaterial nicht entfernt, kann trotz entzündungshemmender Medikation das Auge blind werden. Es wird empfohlen bei Rissen größer als 1,5 mm chirurgisch einzugreifen (VAN DER WOERDT, 2000). Perilentikuläre Entzündungen suppurativer und lymphozytärer Natur wurden beschrieben, des Weiteren sind Fibrinausschwitzungen beobachtet worden, die zu hinteren Synechien und zu einem Sekundärglaukom führen. Bleiben die Augen unbehandelt, kann nicht nur ein Glaukom entstehen, sondern auch eine Phthisis bulbi (PFLEGHAAR & SCHÄFFER, 1992; GRAHN & CULLEN, 2000). In einer kanadischen Untersuchung machten die reinen phakoklastischen Uveitiden fast 4 % der Augenpatienten aus (GRAHN & CULLEN, 2000). Eine besondere Prävalenz zur spontanen Linsenkapselruptur wird beim Zwergkaninchen beschrieben, bei deren histologischem Bild schaumige Makrophagen und faseriges Gewebe mit Lymphozyten und Plasmazellen dominieren (WOLFER et al., 1993).

2.4.2. Die Equine rezidivierende Uveitis (ERU)

Die unter dem Volksmund bekannte periodische Augenentzündung ist die häufigste Ursache für Blindheit in der Pferdeheilkunde (LAVACH, 1989; SCHWINK, 1992; KELLER & HENDRIX, 2005; GILGER & DEEG, 2011). In Deutschland sind ca. 8% - 10% der Pferdepopulation betroffen (SZEMES & GERHARDS, 2000), wobei Angaben zur beidseitigen Erkrankung mit 12,1% (WIEHEN, 2012), 14,7% (ALEXANDER & KELLER, 1990) und 23% (WOLLANKE, 2002) der erkrankten Pferde beziffert werden. Bei Untersuchungen in Großbritannien lag die Prävalenz der einseitigen Equinen rezidivierenden Uveitis bei 1-2,5% (BARNETT et al., 2004) und in den Vereinigten Staaten bei 8 % (SCHWINK, 1992) und 25% (GILGER & MICHAU, 2004), mit 38% beidseitigem Auftreten (GILGER & DEEG, 2011).

Die dabei betroffenen Anteile der Uvea (Iris, Ziliarkörper, Choroidea) erfahren eine nichtgranulomatöse Entzündung. Bei genauerer Differenzierung dieser entzündli-

chen Prozesse spricht man deshalb von Iritis, Zyklitis, Iridozyklitis, Pars planitis oder aber Chorioiditis, bzw. im Überbegriff von einer Uveitis.

Hierbei entsteht eine Schädigung der Blut-Augen-Schranke und es kommt zum Übertritt von Entzündungsprodukten und Zellen in das Kammerwasser, den Glaskörper und die subretinalen Räume.

Die Equine rezidivierende Uveitis ist durch ihr sero-fibrinöses Auftreten und die plasmazellulären Infiltrate charakterisiert. Unbehandelt ist das Endstadium oft eine Phthisis bulbi (GERHARDS & WOLLANKE, 2001; WOLLANKE, 2002; GERHARDS & WOLLANKE, 2006).

Für die Ursache des rezidivierenden Verlaufs werden eine Leptospirenätiologie und eine Autoimmunerkrankung des Auges diskutiert.

Bei Pferden, die klinisch typische Veränderungen im Sinne der ERU aufwiesen, konnten mittels Leptospirenkultur, Nachweis von Leptospiren DNA und Antikörper gegen die gram-negativen Bakterien im Kammerwasser bzw. Glaskörpermaterial und elektronenmikroskopisch (Abbildung 5) eine intraokulare persistierende Leptospiren Infektion nachgewiesen werden (RIMPAU, 1947; WOLLANKE, 1995; WINTERBERG & GERHARDS, 1997; BREM, GERHARDS, et al., 1999a; BREM, GERHARDS, et al., 1999b; GERHARDS & WOLLANKE, 2001; WOLLANKE et al., 2001; NIEDERMAIER, 2002; WOLLANKE, 2002; WOLLANKE, BREM, et al., 2004; BRANDES et al., 2007; LOIBL, 2009). GESELL zeigte 2004, dass asymptomatische Besiedlungen in klinisch augengesunden intraokularen Flüssigkeiten nur bei Einzelfällen auftreten (0,6 % im MAR/ELISA und 5 % in der PCR). Des Weiteren konnte er beweisen, dass an Uveitis erkrankte Pferde mit ophthalmologischen Befunden im Sinne der ERU zu 100 % in der MAR Untersuchung mit Kammerwasser positiv waren und 93 % im ELISA. Die PCR Ergebnisse vom Kammerwasser lieferten in 57 % der Fälle einen positiven Befund, was aber auch nach Meinung des Autors an der geringen Fallzahl (n = 14) liegen konnte. In einer neueren Studie mit 677 an ERU erkrankten Augen konnte ein intraokularer Antikörpertiter gegen Leptospiren in 77 % der Fälle nachgewiesen werden (WIEHEN, 2012). WOLLANKE und Kollegen konnten mit Hilfe einer Impfung in einer Islandpferde-

herde gegen ein spezifisches Leptospiren Serovar weitere Uveitiden verhindern (WOLLANKE, BREM, et al., 2004).

Bei den Entzündungsepisoden der Equinen rezidivierenden Uveitis werden Exsudate auf dem Ziliarkörper abgelagert, welche erstmals von DUBIELZIG (1997) als Amyloid mittels Licht- und Elektronenmikroskopie charakterisiert wurden. Durch diese Auflagerungen kann die Produktion des Kammerwassers gestört sein, welches für den bis zu 10 mm Hg abgesunkenen IOD als Ursache diskutiert wird (GILGER & DEEG, 2011). In der Literatur wird die ERU als eine der Hauptursachen für das Sekundärglaukom beschrieben (GILGER & DEEG, 2011; CURTO et al., 2013). Ätiologisch hierfür wären die Obstruktion des Drainageweges mit Entzündungsprodukten, hintere Synechien, sowie strukturelle Veränderungen im Bereich des Kammerwinkels (DE GEEST et al., 1990; BARNETT et al., 2004; UTTER & BROOKS, 2011).

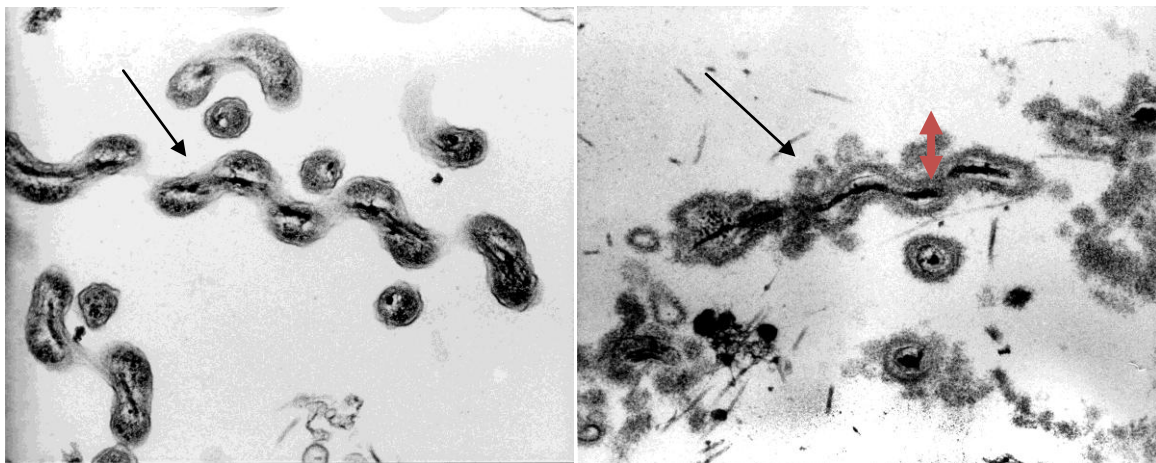


Abbildung 5: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von postmortal, intraokularer, injizierter Kulturtleptospire (links, Pfeil) und mit einem Proteingerüst (roter Doppelpfeil) ummantelte Leptospire (Pfeil) aus einem an ERU erkrankten Auge (modifiziert nach Niedermaier 2002)

Aber auch als reine Autoimmunerkrankung ist die ERU beschrieben. Hier bilden T-Lymphozyten die vorherrschende Zellpopulation der entzündlichen Infiltrate, wobei eine gleichzeitige Untersuchung auf Infektionserreger ausblieb (ROMEIKE et al., 1998; DEEG, EHRENHOFER, et al., 2002). Die als CD4+ charakterisierten T-Zellen sind dabei diffus im Auge verteilt und Bestandteil von intraokular gebildeten Lymphfollikeln. Diese Lymphfollikel beinhalten im germinativen Zentrum B-Lymphozyten, welche als mögliche Stätte der Antikörperproduktion klassifiziert

wurden (KALSOW & DWYER, 1998; ROMEIKE, 1998; DEEG, EHRENHOFER, et al., 2002).

Die meisten T-Zellen können in der Retina nachgewiesen werden (ROMEIKE et al., 1998; DEEG et al., 2002). Die Lymphfollikel werden vor allem im Ziliarkörper gefunden, aber auch in der Iris und der Choroidea (DEEG, EHRENHOFER, et al., 2002). Hinweise für eine autoimmune Erkrankung der Th1-Antwort sind die erhöhte Konzentration von IL-2 und Ify, welche phagozytierende und zytotoxische Zellen aktivieren, sowie eine niedrige Expression von IL-4 (GILGER et al., 1999). Major-Histo-Kompatibilitätskomplex (MHC2) Rezeptoren werden vermehrt exprimiert und korrelieren mit den pathologischen Veränderungen im Auge (ROMEIKE et al., 1998). Die autoaggressiven T-Zell Reaktionen richten sich gegen die retinalen Antigene wie das S(oluble) Antigen und das interphotorezeptor Retinoid-bindende Protein (IRBP), sowie das zelluläre Retinaldehyd bindende Protein (CRALBP) und führen zur Zerstörung des intraokularen Gewebes. Der wiederkehrende Charakter der ERU wird damit erklärt, dass neue Epitope frei werden, die erneut eine Autoimmunreaktion hervorrufen (DEEG, THURAU, et al., 2002; DEEG et al., 2006). Als Auslöser der autoimmunen Reaktion wird auch die Zerstörung der Blut-Kammerwasser-Schranke diskutiert (GERHARDS & WOLLANKE, 2006).

Die **Therapie** der ERU erfolgt im akuten Zustand medikamentös mit topischen Zykloplegika (Atropin), sowie systemischen und lokalen entzündungshemmenden und schmerzstillenden Mitteln. Kortikosteroide (Prednisolon systemisch, Dexamethason lokal und/ oder systemisch) und Nicht-Steroidale-Antiphlogistika (Phenylbutazon, Fibrocoxib, Meloxicam systemisch) werden angewendet (GERHARDS & WOLLANKE, 2006; GILGER & DEEG, 2011). In schweren Fällen kann Enrofloxacin eingesetzt werden (DIVERS et al., 2008; POPP, 2011). Für eine dauerhafte Reizfreiheit ist die Vitrektomie die auf lange Zeit gesehen beste Behandlungsoption. 97,7 % der operierten Pferde sind nach einer Vitrektomie reizfrei (WINTERBERG & GERHARDS, 1997; WOLLANKE, 2002). Schweizer Studien hatten eine Erfolgsquote von 73 % bei 34 behandelten Augen (TÖMÖRDY, 2009). Bei dieser Operation werden Entzündungsprodukte und Mediatoren, sowie das auslösende Agens entfernt (WERRY & GERHARDS, 1992; GERHARDS & WOLLANKE, 2005).

Im englischsprachigen Raum ist der Einsatz von Cyclosporin-A-Implantaten als Therapeutikum der Wahl weit verbreitet. Dieses wird suprachoroidal eingebracht und gibt einen konstanten Wirkspiegel von Cyclosporin A ab. Das Immunsuppressivum verhindert die Produktion von Interleukin-2, durch aktivierte T-Helferzellen und aktivierte zytotoxische T-Zellen (natürliche Killerzellen). In Folge dessen werden weniger Entzündungszellen angelockt (KELLER & HENDRIX, 2005). 81 % der zuvor selektierten Patienten, welche unter Medikation reizfrei waren zeigten auch nach der Implantation keine Entzündungssymptome (GILGER et al., 2001). Nachteil dieser Methode ist der kurzzeitige Therapieerfolg. Die Implantate halten den erforderlichen Wirkspiegel für ca. 36 Monate konstant, danach ist ein Wechsel für die dauerhafte Reizfreiheit erforderlich (GILGER & DEEG, 2011). Pferde, die auf medikamentöse Therapie nicht ansprechen, sind nicht für die Implantation geeignet (KELLER & HENDRIX, 2005).

2.4.2.1. Nachweismethoden der Leptospiren

Erregernachweis: Kultur

Der souveränste Nachweis der Leptospiren erfolgt mittels Kultur. Jedoch steht mit den heutigen Nachweismethoden der erhöhte finanzielle und zeitliche Aufwand in keiner Relation mit dem bis zu 2 Monate ausbleibenden Ergebnis. Die Kultivierung findet in flüssige oder halbflüssige Nährmedien, denen Serum oder Serumalbumin beigefügt wurde und unter aeroben Bedingungen bei + 20 bis + 30 °C und einem pH-Wert von 6,8 – 7,6 statt. Um schnell wachsende Begleitkulturen an ihrem Wachstum zu hindern, werden Hemmstoffe (5-Fluorouracil, Nalidixinsäure, Vancomycin, Polymyxin B) der Kultivierung beigesetzt (SELBITZ, 2007). In 40 % von an ERU erkrankten Augen konnten Leptospiren in der Kultur nachgewiesen werden (BREM, GERHARDS, et al., 1999a).

Erregernachweis: Polymerase chain reaction (PCR)

Bei der PCR werden kurze DNA-Sequenzen, die spezifisch für Leptospiren sind, mit DNA-Polymerase und Nukleotiden versetzt und amplifiziert. Ist Leptospiren DNA in der Probe vorhanden, so können diese Primer neue Leptospiren-DNA Stränge herstellen, welche in der Gel-Elektrophorese abgelesen werden können. Der DNA Nachweis basiert auf dem Nachweis einer 16S-rDNA Gensequenz von

Leptospira interrogans (MÉRIEN et al., 1992; MERIEN et al., 1995) und besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität (WOLLANKE, 2002). Die fehlende Möglichkeit der Serovaren-Klassifizierung ist Schwachpunkt dieser Untersuchungsmethode (AHMAD et al., 2005).

Antikörpernachweis: Mikroagglutinationsreaktion (MAR)

Die Mikroagglutinationsreaktion ist der meistverbreitete Test für die Leptospirenuntersuchung und gilt als „Goldstandard“. Eine hohe Spezifität und Sensitivität zeichnen diesen Test aus (BREM & SCHÖNBERG, 2009). Für die Durchführung werden Lebendkulturen verwendet, die mit den spezifischen Antikörpern im Patientenserum agglutinieren. In einer Mikrotiterplatte wird die Probe mit den Kulturleptospiren versetzt und im Anschluss mittels Dunkelfeldmikroskopie ausgewertet. Die Konzentration des Titers wird über Serienausdünnung der Probe berechnet und der endgültige Titer ist der, bei dem nur noch 50% Agglutination zu erkennen ist (AHMAD et al., 2005; BREM & SCHÖNBERG, 2009). Der Nachteil dieser Testmethode ist bei intraokularen Flüssigkeiten unbedeutend, da die nicht vorhandene Differenzierung zwischen impfbedingter und infektiöser Antikörperentwicklung ausbleibt. Eine Schwäche ist jedoch eine geringere Spezifität in der Frühphase einer Infektion und die subjektive Bewertung beim Ablesen der Ergebnisse (BREM & SCHÖNBERG, 2009).

Antikörpernachweis: Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)

Beim ELISA werden Antikörper gegen Leptospiren (oder rekombinante Lipoproteine) nachgewiesen, welche in gebundener Form das Vorhandensein von Immunglobulinen mittels Farbumschlag und optischer Dichte im Photometer aufzeigen. Die Spezifität entspricht der des MAR, jedoch wird der ELISA als sensitiver beschrieben (BREM & SCHÖNBERG, 2009). Das Besondere dieser Untersuchungsmethode ist eine qualitative und quantitative Bewertung der Immunantwort durch die Aufschlüsselung der Immunglobulinklassen. Durch die objektivere Auswertung der Ergebnisse zeigt ein erhöhter IgM Titer z.B. ein akutes Geschehen an (AHMAD et al., 2005) und die Differenzierung zwischen Impfantikörpern ist möglich (BREM, STAAK, et al., 1999). Die Grenzen dieser Untersuchungsmethode sind eine Kreuzreaktion mit *Borrelia* und *Treponema* (KRAUS et al., 2004), sowie der erhöhte Arbeitsaufwand.

2.5. Das Immunsystem

Die Theorie, dass die ERU eine Autoimmunkrankheit ist, wird von Verfechtern dieser These mit einem Ansprechen auf immunsuppressive Behandlung erklärt. So sind Antibiotika weniger wirksam als Dexamethason und cyclosporinhaltige Pharmaka (DEEG, 2008) auch spricht ein gehäuftes Vorkommen von Lymphozyten für jene Theorie (MAIR & CRISPIN, 1989). Pferde, die an der ERU erkrankt waren, hatten vermehrt Lymphozyten im Glaskörper, die im Gegensatz zu Blutlymphozyten auf retinale Antigene reagierten (DEEG et al., 2001). Der Körper verteidigt den Organismus durch die angeborene, unspezifische Abwehr und die angepasste, spezifische Abwehr.

Zu der **angeborenen Immunantwort** gehören alle physiologischen Barrieren, Gewebe abschließende Schichten und Epithelien. Für die unspezifische Antwort auf Antigene sind Zellen wie Makrophagen, Granulozyten, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen verantwortlich, denen mittels Toll-like Rezeptoren und MHC2 die körperfremden Eiweiße präsentiert werden. Auch mit Hilfe der Opsonisierung können körperfremde Eiweiße phagozytiert werden.

Bei der **spezifischen Abwehr** lesen Lymphozyten den MHC1 auf den kernhaltigen Zellen ab, mit denen körpereigene Proteine präsentiert werden. Ist eine Zelle infiziert und exprimiert körperfremde Proteine, so werden diese über den MHC1 Rezeptor präsentiert und cytotoxische T-Zellen (CD8+) erkennen diesen und zerstören die Zellen. Dadurch werden T-Helfer- und T-Killerzellen aktiviert und entwickeln sich zu Effektorzellen. Diese aktivierten T-Helferzellen können dann die B-Lymphozyten aktivieren, welche zuvor bereits Kontakt mit dem fremden Antigen hatten und durch die erneute Konfrontation zu Plasmazellen werden. Daraufhin produzieren die Plasmazellen antigenspezifische Antikörper oder werden zu Gedächtniszellen.

Antikörper werden in verschiedenen Immunglobulinklassen gruppiert und besitzen einen spezifischen Rezeptor und einen konstanten Teil, das Fc- Fragment. Mit diesem Fragment können die Antikörper körperfremde Proteine binden und von phagozytierenden Zellen erkannt werden. Eine Inaktivierung der Antigene wird bereits durch die Komplexbildung mit dem Antikörper bewirkt.

Wenn kein Protein auf der Zelloberfläche mittels MHC Rezeptor präsentiert wird, dann findet ebenfalls eine Phagozytose dieser Zellen statt (MURPHY et al., 2009).

2.5.1. Regulation der Autoimmunität im Allgemeinen

Aufgabe des Immunsystems ist es den Körper vor Fremdproteinen zu schützen. Diese Fähigkeit wird als Immuntoleranz bezeichnet. Werden die MHC-Rezeptoren nicht gebunden oder besitzen eine sehr starke Affinität zu den T-Zellen erfolgt der programmierte Zelltod. Dadurch reifen nur T-Zellen mit durchschnittlicher Bindungsfähigkeit. Jeder Körper besitzt autoreaktive T- und B-Zellen, aber erst wenn ein Ungleichgewicht in den regulatorischen Mechanismen entsteht, können hyperaffine T-Zellen entstehen. Auch Zellen, die nicht über Ko-Stimulation aktiviert worden sind, und sich in der Anergie befinden, können durch Interleukin 2 reaktiviert werden (MURPHY et al., 2009).

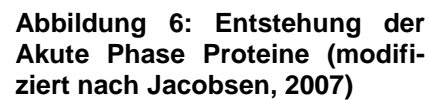
2.5.2. Das Immunprivileg des Auges

Das Auge besitzt durch die räumliche Trennung vom systemischen Immunsystem die Fähigkeit nach einer Immunreaktion Antigene zu tolerieren und zu unterdrücken, damit intraokulare Strukturen geschützt werden und Visus erhalten bleibt (ZHOU & CASPI, 2010). Dem Kammerwasser wird dabei eine bedeutende Rolle zuteil, indem es durch Zytokine, Wachstumsfaktoren und Neuropeptide die T-Zellproliferation inhibiert und somit keine weiteren Gewebshormone (Interferon) produziert werden können. Auch der restliche Teil der Uvea besitzt die Fähigkeit eine T-Zellaktivierung zu verhindern bzw. die aktivierten Zellen zur Apoptose zu bringen. Dadurch können histoinkompatible Gewebe länger überleben und das Augeninnere wird vor Entzündungen geschützt, die das Augenlicht gefährden würden (GRISANTI, 1998). Bei der Uveitis Entstehung funktioniert die Balance zwischen autoreaktiven T-Helferzellen und T- Suppressor-Zellen nicht mehr. Als Gründe für die autoreaktiven T-Zellen wurden Antigene, die in den immunologisch privilegierten Raum sequestriert werden, eine Aufregulation der Expression von MHC II Rezeptoren, eine Inkompetenz der wesentlichen Supressormechanismen und die immunologische Mimikry beschrieben (DAVIS et al., 1992). Hierbei handelt es sich um mikrobiellen Peptiden, die den körpereigenen Peptiden ähnlich sind und autoreaktive T-Zellen aktivieren (WUCHERPFENNIG, 2001). Nicht nur beim Menschen, auch beim Pferd konnten Antikörper gegen Leptospiren Lipopro-

teine nachgewiesen werden, die auch mit Linsen-, Ziliarkörper- und Retinaproteine reagieren (VERMA et al., 2010). Kommt es zu einer Bindung der ursprünglich gegen Leptospiren gerichteten Antikörper an eine antigene Struktur des Auges, wird das Komplementsystem mit Entzündungsreaktion und Gewebszerstörung aktiviert (PARMA et al., 1992).

2.5.3. Serum Amyloid A

Serum Amyloid A ist ein Apolipoprotein, welches zu den Akute-Phase-Proteinen gehört, mit Lipoproteinen hoher Dichte zirkuliert und in der Leber, in Gelenken, in der Milchdrüsen und im Uterus beim Pferd produziert werden kann (UHLAR & WHITEHEAD, 1999; MCDONALD et al., 2001; JACOBSEN, THOMSEN, et al., 2006; CHRISTOFFERSEN et al., 2010). Es hat eine Größe von 9-11 Kilodalton und ist im Serum von gesunden Tieren fast nicht vorhanden ($< 0,48 - 20 \text{ mg/L}$) (NUNOKAWA et al., 1993; HULTÉN et al., 1999; JACOBSEN et al., 2005), kann jedoch bei Entzündungen und fortwährender Antigenstimulation um das 1000-fache des Normalwertes ansteigen. Die höchsten Werte können nach Zytokinaktivierung (IL-1, IL-6, TnF α) in 36 bis 48 Stunden nach der initialen Entzündung gemessen werden (PEPYS et al., 1989; HULTÉN et al., 1999; UHLAR & WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN, KJELGAARD-HANSEN, et al., 2006). Dabei gibt es weder Geschlechtsunterschiede, noch weisen trächtige Stuten erhöhte Werte auf (NUNOKAWA et al., 1993). Steigt der Glukokortikoidspiegel, so entstehen mehr Zytokine, die für eine vermehrte Transkription des akute Phase Proteins verantwortlich sind. Der Referenzwert wird nach Abklingen der Entzündung durch Abbau in der Leber innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht (HULTÉN et al., 1999; UHLAR & WHITEHEAD, 1999; JACOBSEN, KJELGAARD-HANSEN, et al., 2006). Die Konzentration des Serum Amyloid A wird nach dem Reaktionsprofil in zwei Fraktionen eingeteilt, die A-Fraktion (A-SAA), welche bei akuten Entzündungen rapide ansteigt und die C-Fraktion (C-SAA/ SAA 4), dessen Konzentration in der akuten Phase Reaktion kaum eine Veränderung erfährt, bis jetzt aber nur bei Menschen und Mäusen nachgewiesen wurde (WHITEHEAD et al., 1992; DE BEER et al., 1994; BERG et al., 2011). Dabei können je nach Produktionsstätte und Entnahmestelle verschiedene SAA Formen und Konzentrationen gemessen werden (JACOBSEN, THOMSEN, et al., 2006). Diese Isoformen werden entweder in der Leber produziert (SAA 1 & SAA 2), beim Menschen jedoch extrahepatisch,



Beim Menschen ist eine SAA 2 Produktion im trabekulären Maschenwerk von an Glaukom erkrankten Augen beschrieben worden (WANG et al., 2008). Die okulare SAA Produktion beim Pferd wurde noch nicht analysiert. Jedoch gibt es Untersuchungen bei denen das zirkulierende SAA im Blut bei Pferden mit Augenerkrankungen untersucht wurde. Hierbei konnte keine signifikante Steigerung des SAA

nachgewiesen werden. Aus dieser Studie geht nicht hervor, wie viele der 10 Uveitis Patienten an einer ERU erkrankt waren, allerdings wird darauf hingewiesen, dass bei einem an ERU erkrankten Tier, welches als einziges nicht entzündungshemmend vorbehandelt worden war, ein signifikant erhöhte SAA Wert 489,3 mg/l gemessen wurde (LABELLE et al., 2011).

Auch gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass gram-negative Bakterien von Serum Amyloid A opsonisiert werden (HARI-DASS et al., 2005; SHAH et al., 2006).

Bei chronischen Entzündungen mit langanhaltender erhöhter SAA Konzentration kann dies in prozessierter Form akkumulieren und sich in Form von Amyloid A ablagern (GLENNER, 1980; HUSEBEKK et al., 1985; HUSBY, 1988; JOHNSON et al., 1996; UHLAR & WHITEHEAD, 1999).

2.5.4. Amyloid Ablagerungen

Erkrankungen die Mutationen in Genen für Transthyretin, Fibrinogen, Gelsolin, dem Abeta Vorstufen Protein (APP), Apolipoprotein A1, Lysozyme und Kristalin aufweisen, können unter physiologischen Bedingungen nicht mehr abgebaut werden (COHEN et al., 1983; SARAIVA et al., 1983; NICHOLS et al., 1988; LEVY et al., 1990; CHARTIER-HARLIN et al., 1991; BENSON et al., 1993; PEPYS et al., 1993). Mit Hilfe der Kongo Rot Färbung kann unter polarisiertem Licht das Amyloid sichtbar gemacht werden (UVERSKY & FINK, 2006). Da Kongorot auch an Serum Amyloid P Komponenten, Apolipoprotein E und Heparansulfate Proteoglycan Perlecan bindet (KISILEVSKY, 2000) ist eine immunhistologische Untersuchung oder die Anwendung von Massenspektrometrie zur Klassifizierung ratsam (LINKE, 2012). Auch im Elektronenmikroskop können die unverzweigten Fibrillen weiter charakterisiert werden. Im Durchschnitt liegt deren Durchmesser bei 8 -10 nm (COHEN & CONNORS, 1987). Jedoch ist die genaue molekulare Struktur bis auf die β -Faltblatt Anordnung und die Pathologie hinter der Entstehung noch nicht ausreichend beschrieben (LINKE, 2012)

Die Fibrillen sind aus β -Fibrillen und assoziierten P-Komponenten aufgebaut, wobei die P-Komponente bei allen Amyloidformen identisch sind (COHEN & CONNORS, 1987). Amyloid im Pferdeauge wurde im Zusammenhang mit der ERU beschrieben. 11 von 17 erkrankten Augen wiesen Amyloidablagerungen auf (DUBIELZIG et al., 1997). In der Humanmedizin wurde Amyloid P, bzw. eine er-

höhte SAA2 Expression im trabekulären Maschenwerk in Glaukom erkrankten Augen nachgewiesen (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002; WANG et al., 2008). Auch in Folge von systemischen Amyloidosen, die mit einer Mutation des Transthyretin einhergehen, wurde Amyloid im Kammerwinkel nachgewiesen (BENSON & UEMICHI, 1996).

Anhand der Fibrillenformation kann die Herkunft bestimmt werden (COHEN & CONNORS, 1987; LINKE, 2012).

AA-Amyloid wird u.a. durch SAA und Linsenprotein hervorgerufen. Durch langanhaltende Antigenstimulation entstehen α -Globuline, die von den Makrophagen unvollständig abgebaut werden, sodass eine Aggregation der Fragmente zu β -Fibrillen möglich ist. In der Literatur sind Fallberichte beim Pferd zur AA-Amyloidose in der Leber, in der Milz und bei chronischen Gastroenteriden aufgrund von Parasitosen bzw. E.coli Infektionen bekannt (SLETTEN et al., 1987; ANDEL et al., 1988; HAYDEN et al., 1988). Des Weiteren konnte die Amyloid A Bildung in in vitro Studien mit Linsenproteinen erzeugt werden. Das entzündliche Geschehen im Auge wurde simuliert und das Linsenkristallin bildete Amyloid A Aggregate (MEEHAN et al., 2004).

AL-Amyloid entsteht aus den Leichtketten der Immunglobuline: Bei der pathologischen Bildung von Plasmazellen werden monoklonale, freie Leichtketten gebildet, die sich als Amyloid ablagern können. Beim Pferd existieren Fallberichte mit Auftreten von AL Amyloid in der Nasenschleimhaut, in der Haut, im Lymphosarkomgewebe und bei systemischer AL Amyloidose (STÜNZI et al., 1975; LINKE, GEISEL, et al., 1991; MOULD et al., 1993; RØNNING et al., 1993; KONGSRUD et al., 1994; GLIATTO & ALROY, 1995; KIM et al., 2005).

2.6. Das Glaukom beim Menschen

Die European Glaucoma Society (EGS) definiert diese okuläre Erkrankung als eine „chronische, progressive Sehnervatrophie mit gemeinsamen charakteristischen morphologischen Veränderungen am Sehnervenkopf und der retinalen Nervenfaserschicht, ohne andere okuläre oder kongenitale Anomalien. Fortschreiten-der Verlust von retinalen Ganglienzellen und progressive Gesichtsfelddefekte gehen mit diesen Veränderungen einher“.

Häufigste Ursache des (sekundären chronischen) Offenwinkelglaukoms beim Menschen ist mit ca. 25 % das Pseudoexfoliative Syndrom (PEX) (RITCH, 1994). Die exakte Zusammensetzung des Materials und die Ätiologie der Erkrankung sind noch unbekannt. Vermutet wird ein Zusammenhang mit einer genetisch determinierten Störung der extrazellulären Matrixsynthese, welche in intra – und extrazellulären Geweben gefunden wurde (RITCH & SCHLÖTZER-SCHREHARDT, 2001). In Deutschland sind 10 - 15 % der älteren Bevölkerung an dieser Symptomatik erkrankt. Bei den Betroffenen wurde bei 50 - 70 % eine einseitige Manifestation klinisch diagnostiziert, histologisch konnten auch an dem bilateralen gesunden Auge Veränderungen gefunden werden (HAMMER et al., 2001). Bei initialer Kontrolluntersuchung konnten an dem symptomfreien Auge in 25 % pathologische Veränderungen diagnostiziert werden. 15 Jahre später war in weiteren 29 % der Fälle die Tendenz zu einer bilateralen Erkrankung beobachtet worden (JENG et al., 2007). Zu den nachgewiesenen Bestandteilen des PEX- Materials zählen Komponenten, die in übermäßiger Menge von intra- und extrazellulären Zelltypen aktiv produziert werden. Hierzu gehören besonders elastische Faserkomponenten, wie Amyloid P, Elastin, Tropoelastin und Vitronectin als auch Glykosaminoglykane wie Heparan und Chondroitinsulfate, sowie Bestandteile der Basalmembran wie Entactin, Nidogen und Fibrillin 1 (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002). Diese Protein-Verbindungen lagern sich vor allem in Bereichen der Pupille, der vorderen Linsenkapsel, der Irisoberfläche, entlang des Ziliarkörpers, der Zonulafasern und im Bereich des Kammerwinkels ab. Auch eine Anhaftung an das Hornhautendothel wurde beobachtet (MEYER et al., 1984). Durch die Schädigung der Zonulafasern besteht die Tendenz zu spontanen Linsensubluxationen und in Folge der Kataraktchirurgie war die Subluxationsrate bei PEX-Patienten erhöht (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002).

Da das PEX Glaukom oft mit dem primären Offenwinkelglaukom verwechselt wird, empfehlen Experten eine gründliche Untersuchung mittels Zykloskopie oder Gonioskopie (NAUMANN et al., 1998).

Klinische Zeichen dieses sekundären chronischen Offenwinkelglaukoms sind stärkere Kammerwinkelpigmentierung, ein erhöhtes Druckniveau, akute Drucksteigerung bei Mydriasis, rapide Papillenschädigung und Gesichtsfeldausfälle, sowie eine größere Therapieresistenz. Des Weiteren werden Auflagerungen von dem PEX-Material auf der Linsenvorderfläche, Irisstromaatrophie, Pupillarsaumatrophy, Melanindispersion und Mydriasischwäche beobachtet (KONSTAS et al., 1998; SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002). Die Tendenz der Synechienbildung wird im Zusammenhang mit den adhäsiven PEX-Auflagerungen auf der Linsenkapsel und dem Irispigmentepithel gesehen. Histopathologisch wurden die meisten PEX-Ablagerungen im Umfeld des Schlemm-Kanals gefunden: Besonders betroffen ist das juxtakanalikuläre Bindegewebe des Trabekelwerks, sowie die Sammelkanäle und Kammerwasservenen in der Peripherie (SCHLÖTZER-SCHREHARDT & NAUMANN, 1995). Im Gegensatz dazu konnte nur wenig Material im korneoskleralen Maschenwerk nachgewiesen werden. Zusätzlich ersetzt das PEX Material die Mikrofibrillen des subendothelialen elastischen Fasersystems und führt dadurch zu einer mangelnden Elastizität und Flexibilität des Schlemm-Kanals. Auch eine Obstruktion durch Melaningranula wird angenommen, welche u.a. durch vermehrte Mydriase dispersieren können (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002).

Da die exfoliativen Matrixkomponenten Proteine sind und ein Zusammenhang mit einer defekten Blut-Kammerwasserschranke gesehen wird, konnte ein erhöhter Proteingehalt im Kammerwasser gemessen werden. Dieser wird auch für eine Viskositätserhöhung und einen verstärkten Abflußwiderstand verantwortlich gemacht (KÜCHLE et al., 1995). Hingegen wurde in einer weiteren Studie der erhöhte Proteingehalt mittels Westernblot widerlegt. Die Autoren der Studie zeigten auch, dass in allen Glaukomen der PEX-Kategorie (n= 9) Amyloid P mittels der Kongo-Rot Färbung detektiert wurde. In nicht PEX-betroffenen Augen wurde kein Amyloid gefunden (BERLAU et al., 2001). Die Anwesenheit von Amyloid in PEX

Glaukomaugen wurde schon häufig untersucht, jedoch mit negativem Ergebnis (DARK et al., 1977; MORRISON & GREEN, 1988; RINGVOLD, 1993).

Die Zytokine TGF- β -1 und TGF- β -2 wirken stimulierend auf die Matrixproduktion. In PEX-Glaukomaugen war die TGF- β -1-Konzentration signifikant erhöht, welches in den Epithelien des nicht pigmentierten Ziliarkörpers, der Iris, in den Irisgefäßen, an dem prääquatorialen Linsenepithel, am Trabekelendothel und am Hornhautendothel stimulierend auf die Proliferation, Migration, Kontraktion und bei der Matrixproduktion (Fibronektin, Kollagen I und Kollagen III) wirkt (SCHLÖTZER-SCHREHARDT U. et al., 2001; KOTTLER et al., 2005). Die strukturelle Stabilität geht verloren und die Schlemm'schen Kanalwände können kollabieren. Für den Umbau wichtige Matrixmetalloproteinasen (MMP) wurden bei den PEX-Glaukomen vermindert gemessen. Deren Inhibitoren (Tissue inhibitor of metalloproteinases = TIMP 1, TIMP 2) waren jedoch signifikant erhöht vorhanden (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2003). Auch konnte eine erhöhte Konzentration von oxidativen Stress-Markern im Kammerwasser von PEX-Patienten nachgewiesen werden (KOLIAKOS et al., 2003).

Da von einer generalisierten Elastose ausgegangen wird, wurde zusätzlich im Körper nach PEX Ablagerungen gesucht. Fündig waren die Autoren in der Haut, in Gefäßwänden und zahlreichen Organsystemen (Herz, Lunge, Leber, Gallenblase, Niere, Gehirnhäute) (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 1992).

Wirksame Therapieansätze sind bis dato nicht existent, eine anfängliche Drucksenkung kann mit Hilfe einer Lasertrabekuloplastik erzeugt werden. Eine langfristige Therapie ist aber nur durch bulbuseröffnende Maßnahmen möglich (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002).

3. Material und Methoden

3.1. Pferdebulbi

Für die Untersuchung standen 47 am Glaukom erkrankte Augen von 46 Pferden, zur Verfügung. 13 Vergleichsaugen (gesund, ERU, Appaloosa) stammten von 11 weiteren Pferden. 56 Bulbi wurden zwischen Juni 2007 und Juli 2013 an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München entnommen. Die Enukleation der Augen mit der Diagnose ERU und Glaukom wurde aufgrund von Therapieresistenz oder aus Kostengründen durchgeführt. Vier zusätzliche am Glaukom erkrankte Augen wurden durch die Klinik für Pferde von Dr. Werhahn und Dr. Paar zur Verfügung gestellt. Bei 51 von 55 erkrankten Augen wurde intraokulare Flüssigkeit mittels MAR auf Antikörper gegen Leptospiren und mittels PCR auf Leptospiren DNA untersucht. Bei negativem MAR – Ergebnis wurde zusätzlich ein ELISA auf IgA, IgG und IgM für *L. grippityphosa* und *L. pomona* durchgeführt. Abhängig von der Anamnese wurden die Bulbi in 3 Gruppen eingeteilt:

1. An Glaukom erkrankte Augen, MAR, ELISA und PCR negativ, ohne vorangegangene Uveitis (n = 22, Auge Nr. 1 – 22)
2. An Glaukom erkrankten Augen, MAR, ELISA oder PCR positiv oder vorangegangener typischer ERU (n = 20, Auge Nr. 23 - 42)
3. An Glaukom erkrankte Augen von Appaloosas (n = 5), zusätzlich ein phthisisches Auge und ein vitrektomiertes Auge (Auge Nr. 43 – 49)
4. An ERU erkrankte Augen im Endstadium (n = 6), MAR, ELISA oder PCR positiv (Auge Nr. 50 – 55)

Als Kontrollaugen dienten 5 augengesunde Pferde, die aufgrund schwerwiegender anderer Erkrankung in der Klinik euthanasiert werden mussten (Auge Nr. 56 – 60).

3.2. Anamnese

Soweit nachvollziehbar wurde die Gesamtdauer der Erkrankung, sowie deren Verlauf erfasst und die Daten zu den aufgetretenen Uveitiden, Traumen, Therapien (medikamentöse/operative (Laserzyklokoagulation o./u. Vitrektomie)) und Behandlungserfolgen dokumentiert.

3.3. Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung war entweder von Mitarbeitern der Klinik für Pferde oder von der Verfasserin selbst durchgeführt und dokumentiert worden.

Die Tiere wurden vom Tierhalter in den Untersuchungsraum geführt, sodass eine Beurteilung der Kopfhaltung, der Bewegungs- und Verhaltensmuster sowie die Reaktion auf Hindernisse dem Temperament entsprechend bewertet werden konnten. Im Anschluss wurde die Symmetrie des Kopfes von frontal betrachtet und die Augenumgebung, die Augenlider und die Augenkontur inklusive Sklera und Konjunktiva beurteilt. Zur weiteren Überprüfung der Sehfähigkeit wurde der Drohreflex, die Lidschlussreaktion auf plötzlichen Lichteinfall und die Auslösung des direkten und des konsensuellen Pupillenreflexes untersucht. Durch Abdunkelung des Untersuchungsraumes und mit Hilfe einer fokalen Lichtquelle („Hammerlampe“, Carl Zeiss) und einer Kopfbandlupe (Stereo Work Master 2.2* EMO) wurde die Hornhaut auf Veränderungen untersucht. Mit dem Ophthalmoskop (Ophthalmoskop Beta 200, HEINE Optotechnik GmbH & Co. KG) wurde die vordere Augenkammer, die Iris und die Linsenvorderfläche betrachtet. Um die Linsenrückfläche, sowie den Glaskörperraum und den Augenhintergrund untersuchen zu können, wurde die Pupille mit Zuhilfenahme von Tropicamid (Mydriaticum Stulln[®], Pharma Stulln GmbH) oder Atropin (Atropin POS 0,5%[®], Ursapharm Arzneimittel GmbH) weitgestellt. Bei Transparenzverlust und Fraglichkeit des Sehvermögens wurde zudem bei manchen Pferden ein ERG durchgeführt.

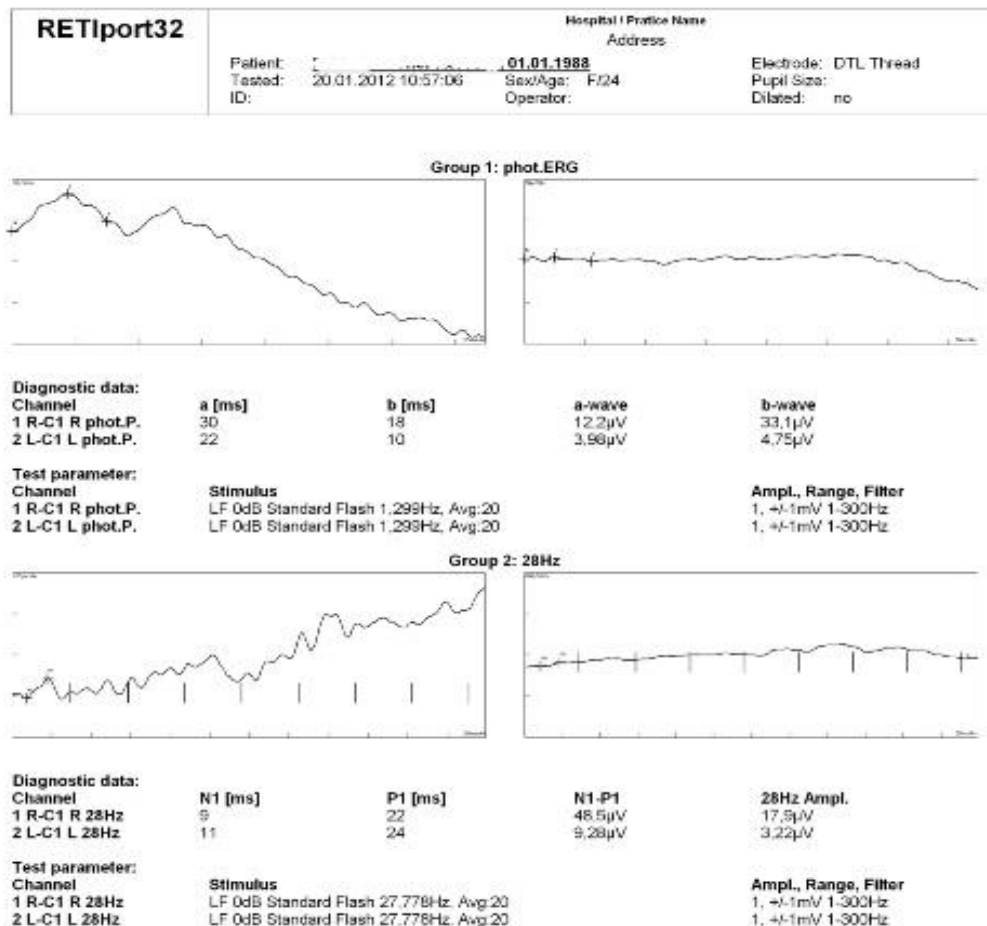


Abbildung 7: ERG Ergebnis von Auge 46 (OD) und blinden Auge 48 (OS), im Seitenvergleich

Der Augeninnendruck wurde mit dem Tono-Pen XL[®] (Metronic Solan) oder Tono-Pen Avia[®] Vet (Reichert) gemessen. Um eine schmerzfreie Messung zu ermöglichen, fand eine Oberflächenanästhesie mit Tetracainhydrochlorid (Ophtocain[®]-N, Dr. Winzer Pharma GmbH) an beiden Augen statt, sodass zudem ein Vergleich zum nicht erkrankten Auge gezogen werden konnte.



Abbildung 8: Tono-Pen Avia[®] Vet



Abbildung 9: Messung des IODs mittels Tono-Pen unter Vermeidung Druck auf den Bulbus auszuüben

Wenn aufgrund von Transparenzverlust oder vollständiger Engstellung der Pupille eine Beurteilung des Auges nicht mehr möglich war, sowie um die Größe des Augapfels zu messen, wurde eine transpalpebrale, ultrasonographische Untersuchung des Auges mit einem 10 MHz- Linearschallkopf (SONOLINE® Omnia, Siemens; Schallkopf VF 13-5, 10 MHz) durchgeführt. Bei der späteren Auswertung der Linsenpathologie wurden kapsuläre und kortikale Kataraktformen als Kapselkatarakt vereinheitlicht.



Abbildung 10: Messung des Bulbusdurchmessers mittels transpalpebralen Ultraschall bei Auge Nr. 7

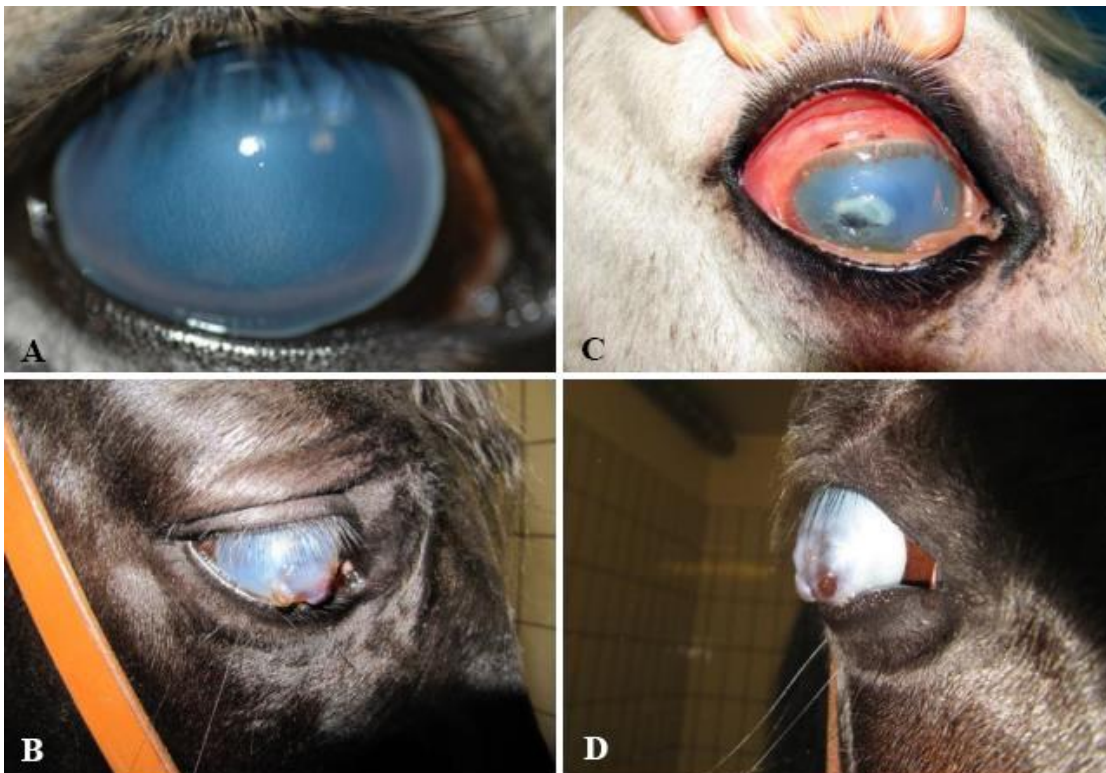


Abbildung 11: Hornhautpathologie

A: Rauchiges Hornhautödem, maximale Mydriasis bei einem nicht exstirpierten Auge;
 C: Milchiges Hornhautödem mit zirkulärer Gefäßeinsprossung und Hornhautulkus von Patient Nr. 38;
 B und D: Milchiges Hornhautödem mit Descemetocoele von Patient Nr. 14



Abbildung 12: Transpalpebrale Ultraschalluntersuchung des erkrankten Auges mittels Ultraschall, im Ultraschallbild ist eine Katarakt zu erkennen

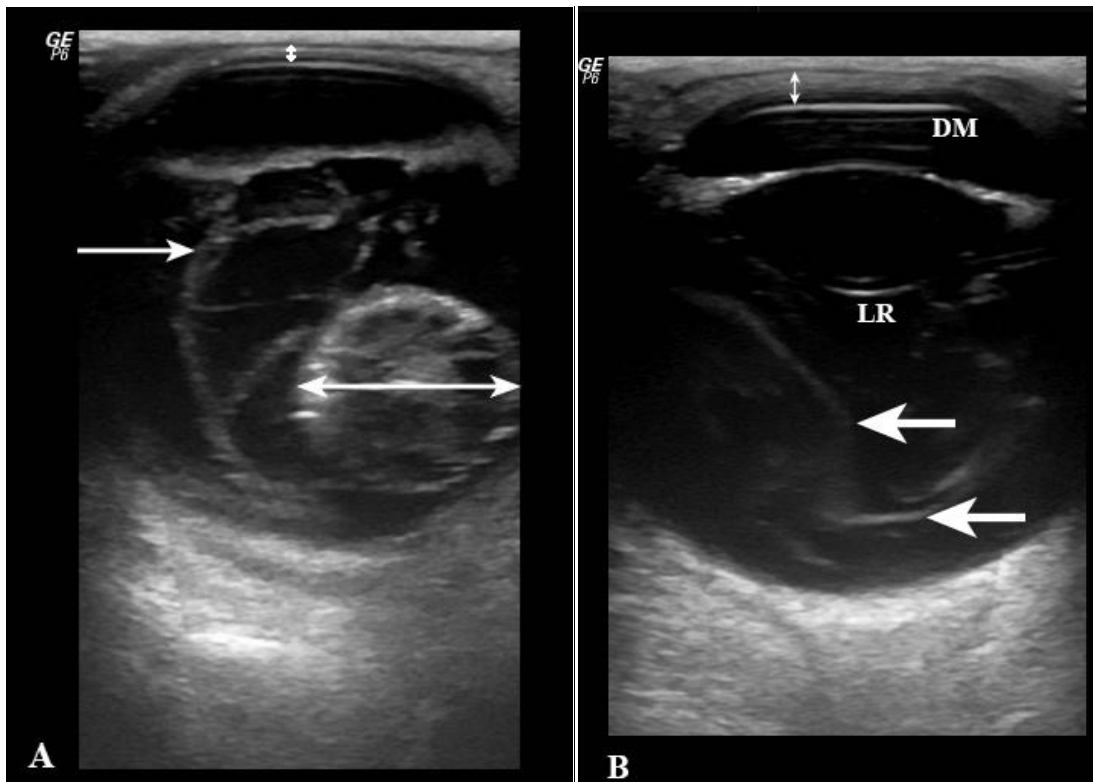


Abbildung 13: Ultraschallbild

A: Luxierte Linse in den Glaskörperraum (Doppelpfeil horizontal) mit Netzhautablösung (einfacher Pfeil) und geringgradigem Hornhautödem (Doppelpfeil vertikal) bei Pferd Nr. 11;

B: Kapsuläre Linsentrübung sowie Netzhautablösung (Pfeile) mit hochgradigem Hornhautödem (Doppelpfeil), LR: Linsenrückfläche, DM: Descemet Membran bei Pferd Nr. 12

3.4. Medikamenteneinsatz

Folgende lokal applizierte Augentropfen und – salben wurden verwendet:

- Atropinsulfat in H₂O; Augentropfen 10 ml; Atropin POS 0,5%[®]; Ursapharm Arzneimittel GmbH
- Bibrocathol; Posiformin[®] 2%; Tube 5 g Ursapharm Arzneimittel GmbH
- Brimonidin [(R,R)-tartrat]; Tropfflasche 5 ml; Alphagan[®] 0,2%; Allergan Pharmaceuticals Ireland
- Dexamethason-21-isonicotinat mit Oxytetracyclinhydrochlorid; Tube 2,5 g; Corti Biciron[®]; S& K Pharma Schumann und Kohl GmbH
- Diclofenac-Natrium; Voltaren[®], Tropfflasche 5 ml; Novartis Pharma GmbH
- Dorzolamidhydrochlorid, Tropfflasche 5 ml; Trusopt[®]; Laboratories Merck Sharp & Dohme – Chibret
- Dorzolamidhydrochlorid/Timololmaleat, Tropfflasche 5 ml; Cosopt[®]; Chibret Pharmazeutische GmbH
- Heparin-Natrium; Tube 5 g; Heparin-POS[®]; URSAPHARM Arzneimittel GmbH & Co. KG
- Latanoprost, Tropfflasche 2,5 ml; Xalatan[®] 0,005%; Pfizer
- Rimexolon; Tropfflasche 5 ml; Vexol[®] 1%; Alcon Pharma GmbH
- Timololhydrogenmaleat, Tropfflasche 5 ml; Tim-Opthal[®] 0,5%; Dr. Winzer Pharma GmbH

3.5. Chirurgische Eingriffe

3.5.1. Transsklerale Laserzyklokoagulation

Bei medikamentöser Therapieresistenz wurde bei manchen Pferden die transsklerale Laserzyklokoagulation (TLCK) durchgeführt. Die Pferde bekamen präoperativ ein nicht-steroidales Antiphlogistikum oral verabreicht und wurden für den Eingriff in eine kurze Allgemeinnarkose verbracht.

Das Auge wurde mittels Lidsperrer und manueller Bulbusrotation in die richtige Position gebracht und mit dem Diodenlaser (Typ 109 premium[®], mlt Medizinische Lasertechnologie GmbH) mit Handstück behandelt. Es wurden mit 2 Watt deutlich mehr als 60 Punkte zirkulär mit einem Abstand von ca. 6 mm zum Limbus im Bereich der Sklera gesetzt. Die Einwirkzeit betrug mehrere Sekunden bis makrosko-

pisch äußerlich eine Veränderung sichtbar war. Im Anschluss wurde eine antimikrobiell wirkende Augensalbe appliziert.

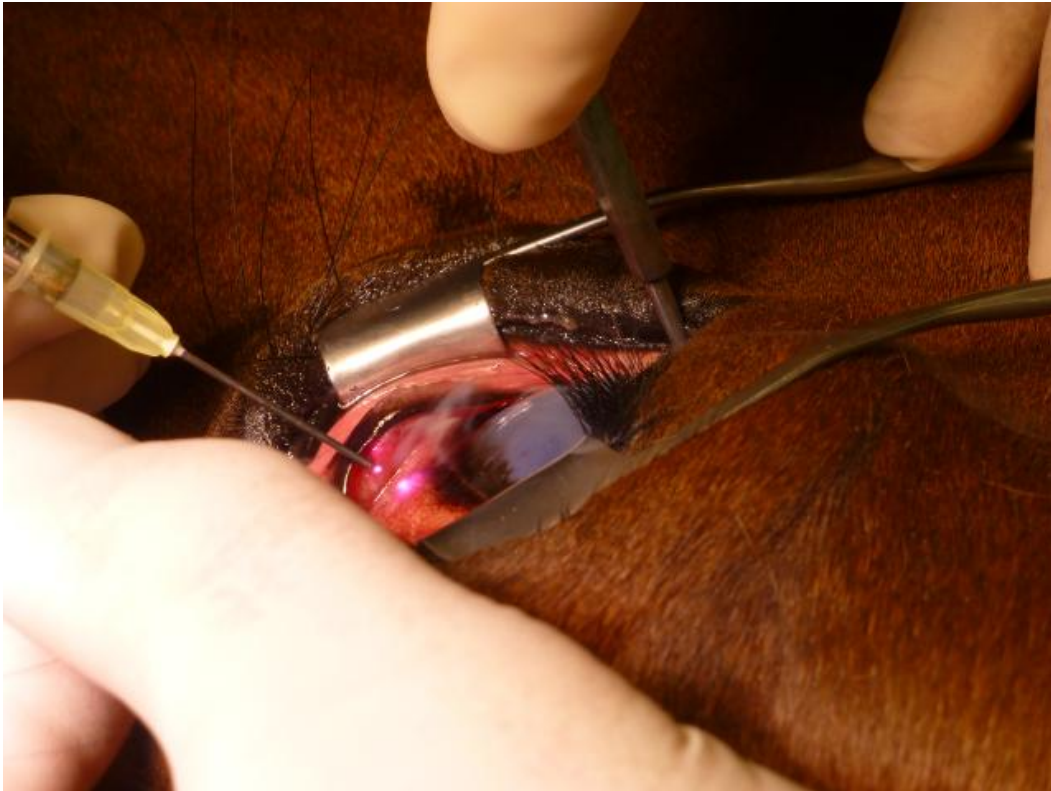


Abbildung 14: Laserzyklokoagulation mittels Diodenlaser

Nach der OP wurde je nach Reizzustand des Auges weiter mit systemischen und lokal wirkenden nichtsteroidalen Augensalben/-tropfen therapiert. Bei Bedarf wurden auch pflegende, antimikrobielle und atropinhaltige Augensalben/- Tropfen eingesetzt und gegebenenfalls auf nichtsteroidale Antiphlogistika verzichtet.

3.5.2. Vitrektomie

Bei einigen Pferden wurde zum Teil mehrere Jahre vor der Glaukomerkrankung eine Vitrektomie durchgeführt, da entweder in mittels Parazentese gewonnenem Kammerwasser eine Leptospireninfektion anhand MAR, PCR und/oder ELISA nachgewiesen worden war oder die Klinik der ERU eindeutig gewesen war. In letzterem Fall wurde die Labordiagnostik dann mittels während der Vitrektomie entnommenen Glaskörper Material durchgeführt.

Die Trans-Pars-plana-Vitrektomie wurde nach der von WERRY und GERHARDS (1992) entwickelten und von GERHARDS und WOLLANKE modifizierten Methode (GERHARDS & WOLLANKE, 2005) durchgeführt.

3.6. Glaskörperuntersuchung auf Leptospiren

Die klinisch gesunden Augen von den euthanasierten Pferden wurden aufgrund von Erkenntnissen aus früheren Studien nicht auf Leptospiren untersucht (GESELL, 2004; LOIBL, 2009).

3.7. Präparation der Bulbi

Nach der Entnahme wurden die Bulbi von den Adnexen gesäubert und ca. 3 ml Glaskörper wurde mit ca. 3 ml 7 %igen Formalin ausgetauscht. Im Anschluss wurde das Auge in 7 %ige Formalin in einem abgeschlossenen Glas bis zur Weiterpräparation verwahrt.

3.7.1. Makroskopische Pathologische Untersuchung

Die Bulbi wurden nach ausreichender Fixierung aus dem Formalin genommen und auf einem Tablett, welches mit Zellstoff ausgelegt war, mit Hilfe einer Skalpellschneidklinge (Nr. 11, BAYHA®, Tuttlingen) zerteilt. Zunächst wurde ein Schnitt paramedian sagittal angefertigt. Diese Schnittführung ermöglichte die Beurteilung der innen gelegenen Strukturen am besten. Im Anschluss wurde der Bulbus in 2 Hälften geteilt und 4 ca. 5 mm starke Stücke auf zwölf, drei, sechs und neun Uhr entnommen. Bei der Entnahme wurde darauf geachtet, dass sowohl Kornea, als auch ein Teil der Retina auf der Gewebeprobe erhalten waren.

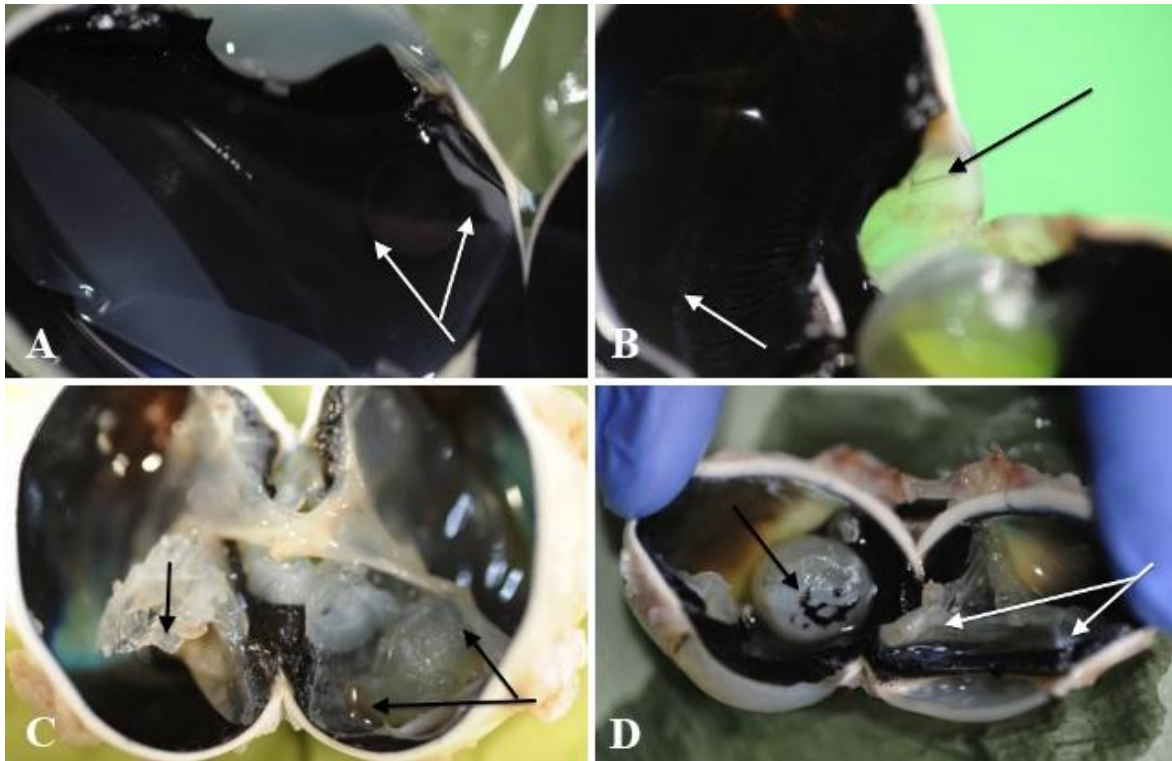


Abbildung 15: Makroskopische Augenpathologie

A: Iriszyste (weißer Pfeil) bei dem gesunden Vergleichsauge Nr. 58;

B: Weiße Auflagerungen auf dem Ziliarkörper im Bereich der Pars Plana (weißer Pfeil), entlang der Ziliarfalten und gerissene aufgerollte Descemet Membran (schwarzer Pfeil) bei Pferd Nr. 31;

C: Abgelöste Netzhaut mit hyalinen Auflagerungen (Pfeil) und Linsenluxation nach posterior (schwarzer V-Pfeil) bei Pferd Nr. 12;

D: Luxierte Linse nach posterior mit Irisresiduen auf der Linsenvorderfläche (schwarzer Pfeil) und hyaline Auflagerungen auf dem Ziliarkörper bei Pferd Nr. 52

3.7.2. Histologische Aufarbeitung der Proben

Für die histologische Bearbeitung wurden die Proben an die Tierpathologie nach Augsburg versandt und dort nach dem üblichen Schema aufgearbeitet. Die Paraffinblöcke wurden anschließend entwachst (2 x 30 Minuten), und in einer absteigenden Alkoholserie (100%, 95%, 70%) und mit destilliertem Wasser rehydriert.

3.7.2.1. Färbung mit Haematoxylin-Eosin

Die Färbung der Schnitte erfolgte in einem Färbeapparat (AS 1, Fa. Wendt) mittels Haematoxylin (Mayer's Haematoxylin (unclear staining solution) und Eosin (1% aqueous solution, Fa. Bio Optika, Mailand).

3.7.2.2. Färbung mit Sirius Rot

Für das Amyloidscreening wurde eine SIRIUS ROT- Färbung (Sirius Rot für Amyloid, Bio optica, Mailand) verwendet. Die histologischen Schnitte wurden mit 10 Tropfen Ethanol 80% und 10 Tropfen Sirius Rot Lösung behaftet und dann mit 1,5 ml eines alkoholischen Reagenz bei 60 °C für 60 Minuten erwärmt. Im Anschluss wurden 10 Tropfen alkalischer Puffer für eine Wirkdauer von 5 Minuten appliziert. Nach dieser Zeit wurde die Lösung mit destilliertem Wasser abgespült. Für 1 Minute wurden 10 Tropfen von Mayers Hematoxylin aufgetragen und dann 5 Minuten lang unter fließendem Wasser abgespült. Die anschließende Dehydrierung wurde mit 100% Etahonol und Xylene durchgeführt.

3.7.2.3. Färbung mit Kongorot

Nach dem Amyloidscreening mit Sirius Rot gefärbten Schnitten unter dem Zeiss Axiolab Mikroskop (Fa. ZEISS, Jena) wurden ausgewählte Schnitte, die unter dem polarisierten Licht eine grün erscheinende Doppelbrechung zeigten, an das Reference Center of Amyloid Diseases „amYmed“ in Martinsried, Deutschland gesendet. Die Kongorot Färbung wurde nach der Methode von Uversky und Fink durchgeführt (2006) und auch hier wurde das Auftreten einer grünen Doppelbrechung als Amyloid klassifiziert.

3.7.2.4. Immunhistologie

Die immunhistologische Färbung wurde von dem Reference Center of Amyloid Diseases „amYmed“ in Martinsried, Deutschland durchgeführt. Die Methode erfolgte wie beschrieben nach LINKE (2012). Kongorot gefärbte Schnitte bekamen einen immunhistologischen Überzug, welcher für Amyloid A (Anti AA mixed anti bodies, Anti AA mouse monoclonal antibodies 4 (mc4)) oder Amyloid L selektiv ist (Anti AL lambda (ULI/LAT)).

3.8. Histologische Auswertung der Präparate

Die Auswertung der HE Färbungen wurden an einem OLYMPUS BX51 Mikroskop (Fa Olympus, Hamburg) durchgeführt. Für die Analyse der Sirius Rot und Kongorot Präparate stand ein ZEISS Axiolab Mikroskop (Fa Zeiss, Jena) zur Verfügung. Das Vorkommen von Zellen wurde in vier Stufen gradiert, keine, geringgradig, mittelgradig und hochgradig. Das Vorkommen von Amyloid wurde anhand dem isoprismatischen nichtpigmetierten Ziliarkörperepithel klassifiziert. Eine Lage äqui-

valent dieser Schicht entsprach einer geringgradigen Verteilung, zwei als mittelgradig und drei oder mehr Lagen wurden als hochgradig klassifiziert.

3.9. Statistik

Alle Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Hier wurden der Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwerts (SEM) und Häufigkeiten berechnet und grafisch dargestellt.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi²-Test und Fisher exakt -Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

Für die histologische Untersuchung standen 47 Bulbi zur Verfügung, bei denen ein Glaukom diagnostiziert worden war und 13 Vergleichsaugen zur Verfügung.

Das Signalement sowie die klinischen Befunde und die zuvor durchgeführte chirurgische Therapie wird in den Tabelle 1- 5 veranschaulicht.

4.1. Das Patientengut

Rasse, Alter, Geschlecht und Leptospirenbefund

Die Gruppe der 22 auf **Leptospiren negativ getesteten am Glaukom erkrankten Augen** (= Glaukom L-) beinhaltete 14 Warmblüter, zwei Haflinger, einen Freiburger, einen Norweger, ein Quarter Horse, einen Traber, ein PRE und einen Vollblüter. Bei dieser Patientengruppe waren beide Geschlechter fast gleichmäßig verteilt, 12 Wallache und 10 Stuten. Das Durchschnittsalter bei Enukleation war $17 \pm 4,3$ Jahre, das jüngste Pferd war 9 Jahre, das älteste Tier 24 Jahre alt.

Von den 20 auf **Leptospiren positiv getesteten Glaukom erkrankten Augen** (Glaukom L+), stammten sieben Augen von Warmblütern, sechs Augen von Isländern, zwei Augen von Shetlandponys, drei Augen von Travern und zwei Augen von Tinkern. Auch in dieser Gruppe war die Geschlechterverteilung ausgeglichen. Neun Augen waren von Stuten 10 von Wallachen und ein Auge stammte von einem Hengst. Die Enukleation fand mit $15,5 \pm 4,4$ Jahren statt, das jüngste Pferd war 6 Jahre, das älteste 23 Jahre alt.

Für die Pferderasse **Appaloosa** standen sieben Augen von fünf Pferden zur Verfügung, wobei drei Pferde Tigerschecken waren und zwei Pferde eine Red Roan Fellzeichnung aufwiesen. Nur ein Auge stammt von einem Wallach, die Übrigen waren Stuten. Die Bulbusentnahme wurde bei einem durchschnittlichen Alter von $19 \pm 3,9$ Jahren (13 - 24 Jahre) durchgeführt.

Die sechs **chronischen ERU Augen** stammten von zwei Isländern, einem PRE, einem Traber und einem Warmblut. Alle Tiere waren Wallache und bei Enukleation $11,2 \pm 6,2$ Jahre alt (7 – 22 Jahre).

Die Vergleichsgruppe der **augengesunden Pferde** beinhaltete vier Wallache und eine Stute mit folgenden Rassen: drei Warmblüter, ein Tinker und ein Haflinger. Die Durchschnittsalter bei Entnahme war $19 \pm 10,6$ Jahre (3 – 30 Jahre)

Tabelle 1: Patientenübersicht: Gruppe Glaukom L-

(Geschlecht: s = Stute, w = Wallach; Linsenpathologie: 0 = o.b.B, 1 = Kapsel-/kortikale Katarakt, 2 = Kernkatarakt, 3 = mature Katarakt; Linsensubluxation: 0 = keine, 1 = vorhanden, 2 = anterior, 3 = posterior, 4 = temporal, 5 = nasal, 6 = Kolobom; OP: L = Laserzyklokoagulation (Anzahl der Monate vor Enukektion, V = Vitrektomie (Anzahl der Monate vor Enukektion); Blind: 0 = nein, 1 = Ablatio retinae, 2 = Atrophie retinae; n.v. = Daten vorberichtlich unklar)

Bul- bus- nr.	Alter in Jahren	Farbe	Rasse	Ge- schlecht	IOP in mm Hg	Linsen- pa- tho- logie	Linsen- sublux- ation	Erkrank- ungs- dauer in Monaten	OP	Blind
1	14	Schecke	Freiberger	s	81	3	1	12	1 L(1)	1
2	15	Braun	dt. WB	s	87	4	6	72	0	1
3	9	Braun	dt. WB	s	86	0	1	12	0	1
4	14	Fuchs	Cz.WB	w	50	1	1	24	V(23)	0
5	17	Schimmel	dt. WB	w	56	0	0	2	0	0
6	19	Braun	dt. WB	w	84	1	5	1	0	1
7	20	Schimmel	dt. WB	w	86	1	0	19	0	0
8	18	Fuchs	Haflinger	s	40	0	0	1	0	0
9	23	Braun	Traber	w	75	2	0	12	0	0
10	23	Braun	dt. WB	s	68	3	3	47	0	1
11	24	Palomino	QH	s	65	3	3	55	1 L(54)	1
12	10	Rappe	dt. WB	s	40	3	3	4	0	1
13	23	Fuchs	dt. WB	w	40	3		18	0	2
14	15	Braun	dt. WB	s	47	3	0	18	0	0
15	20	Fuchs	Haflinger	s	55	1	0	9	V (8)	0
16	11	Falbe	Norweger	w	50	1	4	n.v.	0	0
17	12	Braun	dt. WB	w	87	1	0	40	3 L (34,32,13)	0
18	16	Schimmel	VBMix	s	79	0	4	12	0	0
19	16	Braun	dt. WB	w	n.v.	3	0	n.v.	0	1
20	16	Fuchs	PRE	w	88	5	0	21	0	0
21	12	Braun	dt. WB	w	33	1	4	10	0	2
22	18	Braun	dt. WB	w	87	3	1	36	V (32), 2L (36,32)	0

Tabelle 2: Patientenübersicht Gruppe Glaukom L+

(Geschlecht: s = Stute, w = Wallach, h = Hengst; Linsenpathologie: 0 = o.b.B, 1 = Kapsel-/kortikale Katarakt, 2 = Kernkatarakt, 3 = mature Katarakt; Linsensubluxation: 0 = keine, 1 = vorhanden, 2 = anterior, 3 = posterior, 4 = temporal, 5 = nasal, 6 = Kolobom; OP: L = Laserzyklokoagulation (Anzahl der Monate vor Enukleation, V = Vitrektomie (Anzahl der Monate vor Enukleation); Blind: 0 = nein, 1 = Ablatio retinae, 2 = Atrophia retinae; n.v. = Daten vorberichtlich unklar)

Bul- bus- nr.	Alter in Jahren	Farbe	Rasse	Ge- schlecht	IOP in mm Hg	Linsen- patho- logie	Linsen- sublux- ation	Erkrank- ungsdauer in Mona- ten	OP	Blind
23	13	Fuchs	dt. WB	w	75	3	4	10	V(78), 1 L(6)	0
24	6	Braun	Shetland- pony	w	55	3	1	3	0	0
25	14	Rappe	Isländer	s	56	3	5	12	1 L (11)	0
26	16	Braun	Isländer	s	40	3	2	36	V (138)	1
27	12	Fuchs	dt. WB	w	89	n.v.	5	6	2 L (2,1)	0
28	15	Fuchs	Shetland- pony	w	n.v.	3	3	18	0	1
29	22	Braun	Traber	w	70	0	0	13	0	0
30	20	Braun	dt. WB	s	n.v.	3	3	63	V (159)	1
31	16	Rappe	dt. WB	s	88	3	0	4	V (96)	0
32	23	Schecke	Tinker	w	88	1	0	1	0	0
33	12	Braun	Traber	s	87	3	1	1	0	1
34	19	Schimmel	dt. WB	h	86	n.v.	0	13	0	0
35	16	Braun	Traber	w	88	3	1	2	V (94)	0
36	11	Braun	Isländer	s	78	3	3	36	0	0
37	21	Braun	dt. WB	w	65	3	4	36	0	1
38	19	Schimmel	dt. WB	s	47	1	0	12	1L (1)	0
39	13	Fuchs	Isländer	w	89	3	5	11	V (98)	0
40	18	Braun	Isländer	s	59	3	5	6	1L (3)	0
41	11	Schecke	Isländer	w	39	3	3	24	V (72)	1
42	12	Schecke	Tinker	s	86	3	2	15	1L(14)	0

Tabelle 3: Patientenübersicht: Gruppe Appaloosa

(Geschlecht: s = Stute, w = Wallach; Linsenpathologie: 3 = mature Katarakt; Linsensubluxation: 0 = keine, 2 = anterior, 3 = posterior, 5 = nasal, 6 = Kolobom; OP: L = Laserzyklokoagulation (Anzahl der Monate vor Enukleation), V = Vitrektomie (Anzahl der Monate vor Enukleation), P = Phakoemulsifikation (Anzahl der Monate vor Enukleation); Blind: 0 = nein, 1 = Ablatio retinae, 2 = Atrophia retinae; n.v. = Daten vorberichtlich unklar)

Bul- bus nr.	Alter in Jahren	Farbe	Ge- schlecht	IOD in mm Hg	Linsen- patho- logie	Linsen- sublux- -ation	Erkrankungs- dauer in Monaten	OP	Blind
43	13	Tiger- schecke	w	52	n.v.	n.v.	2	2 L (2,1)	1
44	18	Red roan	s	Phthisis n.v.	3	3	138	0	
45	18	Red roan	s	86	n.v.	5	n.v.	0	
46	24	Tiger- schecke	s	Erhöht n.v.	3	2	n.v.	P (0)	0
47	18	Red roan	s	Erhöht n.v.		5	n.v.	0	
48	24	Tiger- schecke	s	n.v.	3	n.v.	n.v.	V (168)	2
49	18	Tiger- schecke	s	64	3	0	6	0	1

Tabelle 4: Patientenübersicht Gruppe ERU

(Geschlecht: w = Wallach; Linsenpathologie: 0 = o.b.B, 1 = Kapselkatarakt, 2 = Kernkatarakt, 3 = mature Katarakt; Linsensubluxation: 0 = keine, 3 = posterior, OP: V = Vitrektomie (Anzahl der Monate vor Enukleation); Blind: 0 = nein, 1 = Ablatio retinae; n.v = Daten vorberichtlich unklar)

Bul- bus nr.	Alter in Jahren	Farbe	Rasse	Ge- schlecht	IOP in mm Hg	Linsen- patho- logie	Linsen- sublux- -ation	Erkrankungs- dauer in Monaten	OP	Blind
50	8	Fuchs	Belg. WB	w	26	1	0	24	0	0
51	8	Braun	Traber	w	Phtisis.	0	n.v.	1	V(1)	1
52	7	Fuchs	Islän- der	w	Phtisis	1	0	18	0	1
53	11	Rappe	Islän- der	w	n.v.	3	3	36	0	1
54	22	Braun	PRE	w	15	1	0	48	0	0
55	22	Braun	PRE	w	15	0	0	48	V(1)	1

Tabelle 5: Gruppe augengesunde Pferde

(Geschlecht: s = Stute, w = Wallach)

Bulbusnr.	Alter in Jahren	Farbe	Rasse	Geschlecht
56	3	Braun	dt. WB	w
57	23	Schecke	Tinker	w
58	25	Braun	dt. WB	s
59	30	Fuchs	Haflinger	w
60	14	Braun	dt. WB	w

4.2. Klinische Befunde

4.2.1. Gruppe Glaukom L-

Vor der Bulbusentnahme erhielten die 22 Patienten im Durchschnitt für 21 Monate \pm 19 Monate (1 Monat - 72 Monate) topische und chirurgische Therapien. Drei Tiere hatten eine Traumaanamnese mit unmittelbarer Folge auf den intraokularen Druck (Nr. 4, 6, 21). Von diesen 22 Pferden wurden vier Pferde (Nr. 1, 11, 17, 22) mittels Diodenlaser-Zyklokoagulation behandelt. Eines dieser Pferde wurde dreimal mittels Laser behandelt (Nr.17), ein weiteres (Nr. 22) erhielt diese Therapie zweimal und wurde zusätzlich vitrektomiert. Bei drei weiteren Pferden (Nr. 4, 15, 22) entschieden sich die Besitzer für eine Vitrektomie, um die Einlagerungen zu entfernen.

Bei der Augenuntersuchung konnte durchschnittlich ein mittlerer intraokularer Druck von 66 mm Hg festgestellt werden (\pm 20 mm Hg), wobei der niedrigste Druck bei 33 mm Hg und der höchste Druck bei 87 mm Hg lag. Die meisten Pferde wurden mit Buphthalmus vorgestellt, welcher mittels Ultraschalluntersuchung bestätigt worden war. Bei einem Patienten war das erkrankte Auge um 17 mm vergrößert, im Durchschnitt war der Bulbusdurchmesser des am Glaukom erkrankten Auges im Seitenvergleich um $4,8 \text{ mm} \pm 3,8 \text{ mm}$ größer (0 – 17 mm).

4.2.2. Gruppe Glaukom L+

Pferde mit Uveitis-Vorbericht hatten entweder vor der Entwicklung des Glaukoms eine periodische Augenentzündung, die mittels Vitrektomie behandelt worden war ($n = 7$, Nr. 23, 26, 30, 31, 35, 39, 41), oder aber vorberichtlich ein chronisch gereiztes Auge, welches nicht als periodische Augenentzündung erkannt worden

war. In allen intraokularen Proben erfolgte der Nachweis von Leptospiren in einem der drei Testverfahren. Patient 37 hatte eine Traumaanamnese ohne periodische Reizerscheinungen, lediglich Druckspitzen wurden beobachtet. Im ELISA erfolgte nach Bulbusentnahme der Test auf Leptospiren positiv. Bei sechs Pferden wurde der Ziliarkörper mittels Laserzyklokoagulation verödet (Nr. 23, 25, 38, 40, 42 und Nr. 27 zweimal).

Die Glaukomtherapie der 20 Pferde dauerte durchschnittlich 16 Monate \pm 15,8 Monate, der längste Therapiezeitraum war 63 Monate lang, das Therapieminimum lag bei einem Monat. Die durchschnittliche Dauer von der Vitrektomie bis zur Augapfelentnahme aufgrund des Glaukoms betrug 104 Monate \pm 27,7 Monate (72 – 148 Monate).

Der bei der Augenuntersuchung ermittelte durchschnittliche intraokulare Druck lag bei 71 mm Hg \pm 18 mm Hg (39 mm Hg - 89 mm Hg). Der Größenunterschied zwischen beiden Augen wurde mittels Ultraschall bei 5,3 mm \pm 3 mm ermittelt, wobei die geringste Seitendifferenz mit 0,5 mm (Nr. 41) Unterschied gemessen wurde und der maximale Größenunterschied bei 10 mm (Nr. 37) lag.

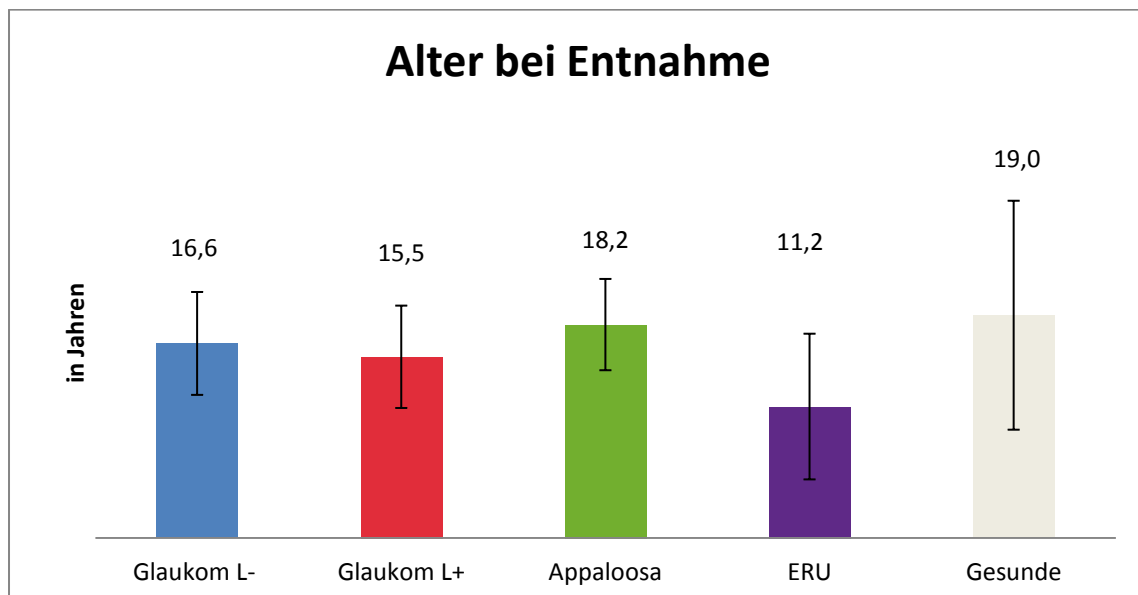


Abbildung 16: Lebensalter bei Entnahme des Auges in Jahren mit eingezeichneter Standardabweichung

Abbildung 16 zeigt das Lebensalter bei Entnahme der Augäpfel, Abbildung 17 den intraokularen Druck im Gruppenvergleich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

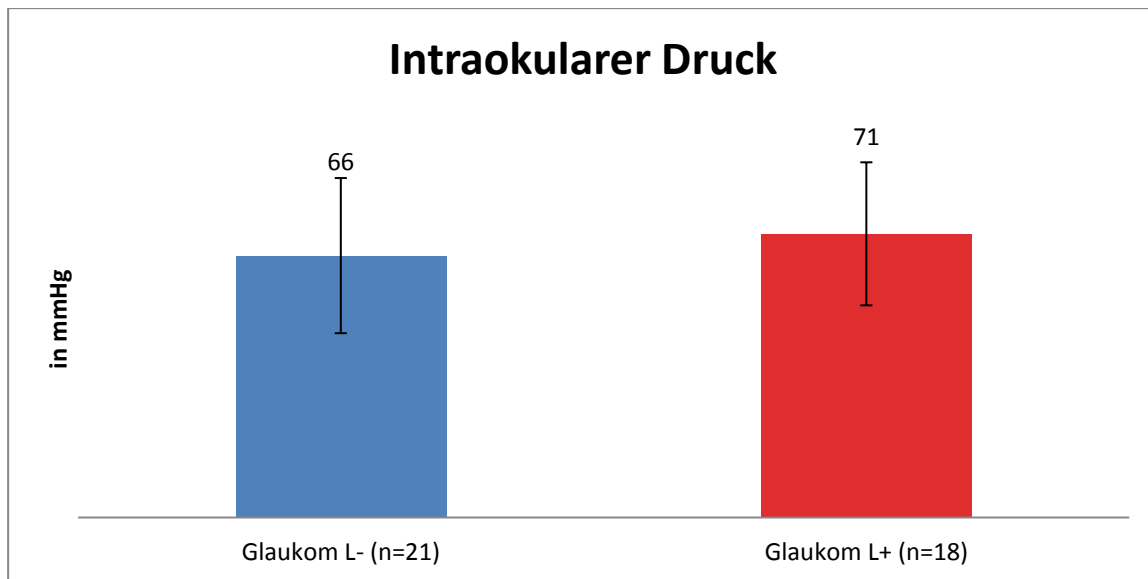


Abbildung 17: Intraokularer Druck in mm Hg im Vergleich

4.2.3. Gruppe Appaloosa

Bei den Appaloosa konnten sieben Augen von fünf Tieren gesammelt werden. Bezüglich der Behandlungsdauer liegen nur vereinzelte Informationen vor. Die mittlere Behandlungsdauer kann hier mit 49 Monaten \pm 77 Monate angegeben werden (2 Monate - 138 Monate). Ein Pferd wurde zweimal gelasert (Nr. 43). Eine Stute (Nr. 48) wurde an dem einen Auge zuvor vitrektomiert, an dem anderen Auge wurde eine Phakoemulsifikation (Nr. 46) durchgeführt. Von den sieben Augen waren fünf Augen an einem Glaukom erkrankt, wobei ein Auge (Nr. 49) zusätzlich zu der Glaukomerkrankung vorberichtlich ein stumpfes Trauma erlitten hatte. Das eine Auge ohne Glaukomerkrankung war das zuvor vitrektomierte Auge (Nr. 48), das andere Auge (Nr. 44) war bereits seit 2 Jahren phthitisch. Ein negatives intraokulares Leptospirenergebnis lag für die Augen Nr. 43 und Nr. 48 vor, Auge Nr. 44 wurde im MAR 1:50 positiv auf L. bratislava getestet.

Der intraokulare Druck wurde bei drei Tieren gemessen, der errechnete Mittelwert lag bei 67 mm Hg \pm 17 mm Hg, (52 mm Hg - 86 mm Hg). Mittels Ultraschall erfolgte bei zwei Tieren eine Größenmessung des Bulbus, wobei der Augapfel bei Tier Nr. 49 um 4 mm vergrößert war und bei Tier Nr. 45 eine Seitendifferenz von 1 mm gemessen werden konnte.

4.2.4. Gruppe ERU

Die durchschnittliche Zeitraum der Therapie lag bei 25 ± 17 Monaten. Der kürzeste Zeitraum zwischen erstmaligem Bemerkten der Erkrankung und Entnahme des Augapfels war ein Monat (Nr. 51), der längste Therapiezeitraum betrug 48 Monate (Nr. 54, 55). Bei zwei Augen war zuvor eine Vitrektomie durchgeführt worden (Nr. 51, 55), es hatte sich jedoch post OP die Netzhaut abgelöst. Bei vier Tieren wurde der Augendurchmesser mittels Ultraschall bestimmt, das erkrankte Auge war durchschnittlich um $4,3 \text{ mm} \pm 4,8 \text{ mm}$ ($2 - 11 \text{ mm}$) kleiner als das Gesunde. Für die zwei fehlenden Augen wurde ein phthisisches Erscheinungsbild von dem Untersuchenden notiert. An drei Augen wurde der intraokulare Druck bestimmt, der bei $18,6 \text{ mm Hg} \pm 6,4 \text{ mm Hg}$ ($15 - 26 \text{ mm Hg}$) lag.

4.3. Hornhautbefunde und Neovaskularisation

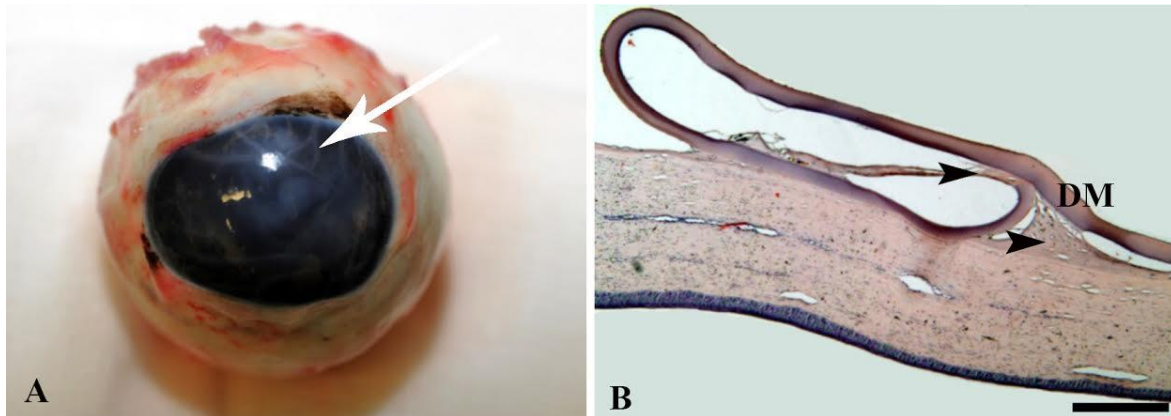


Abbildung 18: Makroskopische und mikroskopische Hornhautpathologie

A: Bändertrübungen (weißer Pfeil) bei Pferd Nr. 11

B: HE: Das dazugehörige histologische Bild mit Rissen der Descemet Membran (DM) mit zirkulärer Verklebung und Stromaproliferation, SB: 200 µm

In der Gruppe **Glaukom L-** konnten bei 15 Tieren zirkuläre Hornhautvaskularisation (Nr. 2, 4, 5, 7-11, 13, 14, 16, 18-20, 22) diagnostiziert werden. Elf Tiere (Nr. 2-4, 6, 10-14, 16-18, 21, 22) wiesen Bändertrübungen auf. Bei 21 Pferden lagen Hornhautdefekte vor, wobei 14 Tiere einen Defekt aufwiesen, welcher bei zwei Tieren (Nr. 7, 8) in Form eines Ulcus und bei einem Tier in Form einer Decemetocèle (Nr. 15) auftrat.

Für die **Gruppe Glaukom L+** konnte die Hornhautpathologie vollständig ausgewertet werden. Bei 17 Tieren (Nr. 23-32, 34-36, 38-40, 42) waren Gefäße zirkulär in die Hornhaut gewachsen, acht Pferde (Nr. 25, 29, 31, 36-38, 40, 42) hatten Bändertrübungen und bei fünf Tieren (Nr. 23, 32, 33, 39, 40) wurden oberflächliche Hornhautdefekte diagnostiziert. Ein Hornhautulcus konnte bei drei Tieren (Nr. 26, 34, 38) diagnostiziert werden.

In der **Gruppe Appaloosa** waren bei sechs Tieren Gefäße zirkulär ausgebildet. Bei zwei Tieren (Nr. 43, 49) war ein Hornhautdefekt diagnostiziert worden und zwei Tiere wiesen Bändertrübungen (Nr. 43, 45) auf.

Bei der **Gruppe ERU** wies nur ein Tier (Nr. 55) zirkuläres Gefäßwachstum auf. Die restlichen oben beschriebenen Hornhautveränderungen konnten bei dieser Gruppe nicht gefunden werden.

4.4. Linsenpathologie und Lageveränderung

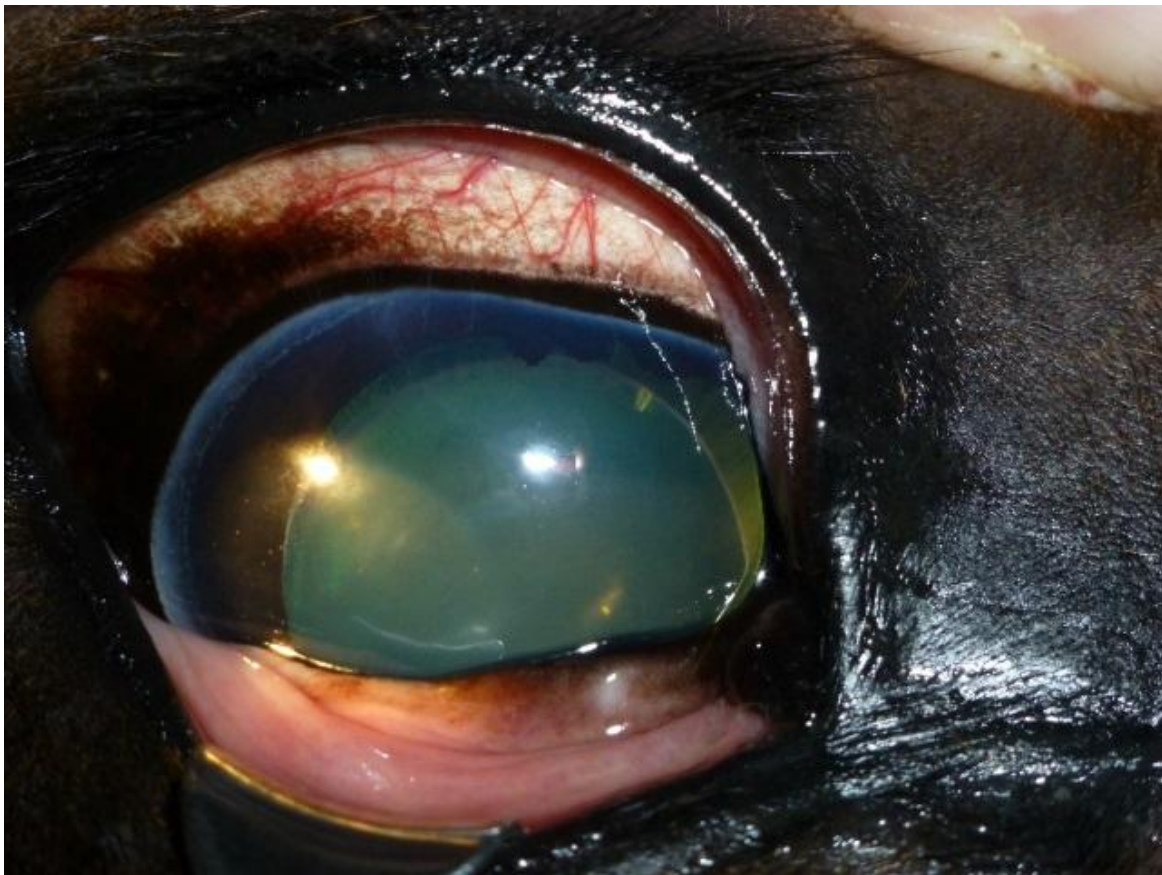


Abbildung 19: Pferd 21 temporoventrale Linsensubluxation

Wie in Abbildung 19 zu sehen ist, konnten in der **Gruppe Glaukom L-** bei elf Pferden festgestellt werden. Eine vollständige Luxation in den Glaskörperraum wiesen drei Tiere (Nr. 10, 11, 12) auf. Drei Linsen (Nr. 16, 18, 21) waren nach temporoventral und eine Linse (Nr. 6) nach nasal subluxiert. Bei der Untersuchung von drei Pferden (Nr. 1, 3, 4) wurde eine Subluxation notiert, jedoch ohne genaue Lokalisation. Ein Pferd (Nr. 2) hatte von Geburt an ein Linsenkolobom ausgebildet.

Bei der Beurteilung der Linse konnte bei nur vier Tieren (Nr. 3, 5, 8, 18) eine vollständig intakte Linse festgestellt werden. Bei sieben Tieren (Nr. 4, 6, 7, 15-17, 21) war eine Kapseltrübung diagnostiziert worden, ein Pferd (Nr. 9) wies eine Kernkatarakt auf und bei 9 Patienten (Nr. 1,2, 10-14, 19, 22) wurde eine mature Katarakt diagnostiziert. Bei einem Pferd (Nr. 20) fehlten die Angaben über die Linsenpathologie.

Bei fünf Tieren (Nr. 29, 31, 32, 34, 38) von der **Gruppe Glaukom L+** wurde keine Lageveränderung notiert, bei vier weiteren (Nr. 24, 25, 33, 35) war keine Informa-

tion über die Richtung der veränderten Lage bekannt. Zwei Pferde (Nr. 26, 42) wiesen eine Linsensubluxation in die vordere Augenkammer auf, bei vier Tieren (Nr. 28, 30, 36, 41) konnte eine vollständige Luxation in den Glaskörperraum diagnostiziert werden. In zwei Fällen (Nr. 23, 27) war die Linse zum temporalen und bei drei Tieren (Nr. 27, 39, 40) zum nasalen Augenwinkel disloziert.

Die Linse wies bei einem Tier (Nr. 29) keine Pathologien auf. Für zwei Pferde (Nr. 27, 34) fehlte die Information. Eine Kapselkatarakt hatten weitere zwei Pferde (Nr. 32, 38). Eine mature Katarakt konnte bei 15 Pferden diagnostiziert werden (Nr. 23-26, 28, 30, 31, 33, 35-37, 39-42).

Ein Vorbericht für die Pferde der Rasse **Appaloosa** lag für fünf Tiere vor, wobei bei einem Tier (Nr. 49) keine Lageveränderung der Linse beobachtet worden war. Bei einer Stute war die Linse in die vordere (Nr. 46) Augenkammer und bei einer anderen Stute (Nr. 43) in die hintere Augenkammer disloziert. In beiden Augen eines Pferdes (Nr. 45, 47) war die Linse nach nasal subluxiert. Für ein Pferd (Nr. 43) fehlte die Information über die Pathologie der Linse. Eine Stute (Nr. 45) hatte eine Kapselkatarakt. In allen anderen Augen (Nr. 44, 46-49) aus der Gruppe Appaloosa wurde eine mature Katarakt diagnostiziert.

Von den sechs an **ERU** erkrankten Augen hatte eines (Nr. 53) eine Linsenluxation in den Glaskörperraum. Keine Linsenveränderungen wurden in zwei Augen (Nr. 51, 55) diagnostiziert. Drei Augen (Nr. 50, 52 und 54) wiesen eine Kapselkatarakt auf und ein Auge (Nr. 53) hatte eine mature Katarakt.

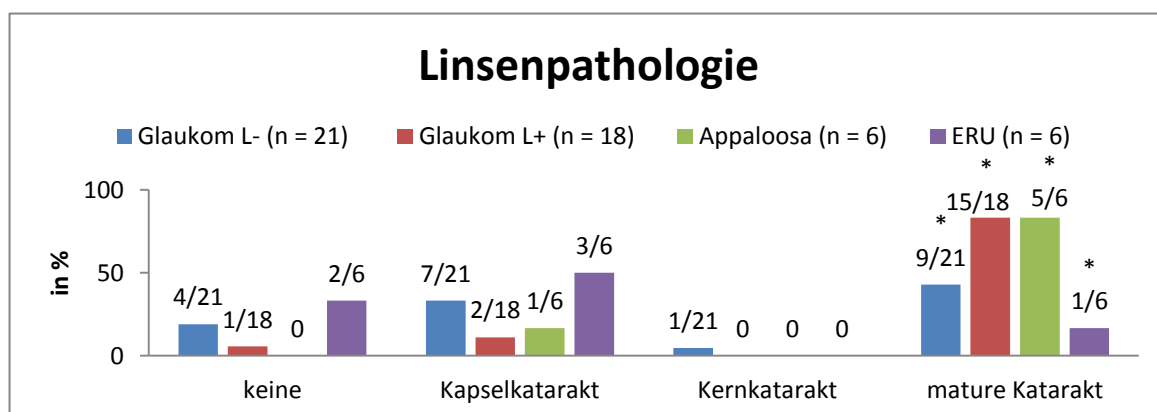


Abbildung 20: Vergleich der Linsenpathologie bei an Glaukom erkrankten Pferden mit und ohne Hinweise auf eine intraokulare Leptospireninfektion, sowie Pferde der Rasse Appaloosa und Pferde die an einer ERU erkrankt waren in %

In allen Gruppen traten Pferde mit einer maturen Katarakt auf. Jedoch viel in der vorliegenden Untersuchung der Prozentsatz bei Glaukom L+ und Appaloosas vergleichbar hoch aus, während dieser sowohl bei Glaukom L- und ERU signifikant geringer war ($p^* < 0,001$).

Der Anteil derjenigen mit Kapselkatarakt war hingegen bei den letzten beiden genannten Gruppen deutlich erhöht.

4.5. Augenhintergrund und Sehfähigkeit

In der **Glaukom L-** Gruppe konnte bei 21 Pferden die Sehfähigkeit ausgewertet werden. Acht Tiere (Nr. 1-3, 6, 10-12, 19) hatten eine Netzhautablösung. Bei zwei Pferden (Nr. 13, 21) wurde eine Sehnervenatrophie diagnostiziert. Dies erfolgte bei einem Tier (Nr. 21) mittels ERG und bei einem Pferd (Nr. 13) mittels direkter Ophthalmoskopie. In der Gruppe **Glaukom L+** wurde bei sechs (Nr. 26, 28, 30, 33, 37, 41) von 20 Pferden eine Ablatio retinae diagnostiziert.

In der Gruppe **Appaloosa** ($n = 7$) war bei drei Tieren (Nr. 43, 48, 49) eine Netzhautablösung vorhanden.

In den an **ERU** erkrankten Augen war in vier von sechs Fällen (Nr. 51-53, 55) die Netzhaut abgelöst. Bei zwei Pferden (Nr. 51, 55) geschah dies unmittelbar nach der Vitrektomie.

Tabelle 6: Intraokularer Augeninnendruck in mm Hg bei den Glaukomgruppen im Vergleich unter Berücksichtigung der Sehfähigkeit

	Glaukom L-	Blind	Glaukom L+	Blind
bis 40 mm Hg	4	2	2	2
bis 50 mm Hg	3	0	1	0
bis 60 mm Hg	2	0	3	0
bis 70 mm Hg	2	2	2	2
bis 80 mm Hg	2	0	2	0
bis 90 mm Hg	8	4	8	1
Patientenanzahl	21	8	18	5

4.6. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Fast alle 480 Objektträger konnten histologisch vollständig ausgewertet werden. Einzelne Quadranten waren durch präparationsbedingte Mängel bei 5 Augen nicht beurteilbar (Nr. 1 v; 19 d, n; 25 v, n, t; 45 n; 46 n, t). Von den 60 Bulbi wurden 20 Augäpfel retrospektiv beurteilt, bei denen zuvor an zwei Lokalisationen eine histologische Untersuchung durch die Tierpathologie Augsburg stattgefunden hatte. Hiervon wurden neun in die Gruppe Glaukom L-, drei in die Gruppe Glaukom L+, ein Auge in die Gruppe Appaloosa und zwei Augen in die Gruppe ERU eingeordnet. Nicht in allen Fällen konnten weitere auswertbare histologische Präparate von den fehlenden Lokalisationen angefertigt werden, jedoch wurden diese in die Studie mit einbezogen, da Amyloidablagerungen im Kammerwinkel festgestellt werden konnten (Pferd Nr. 25).

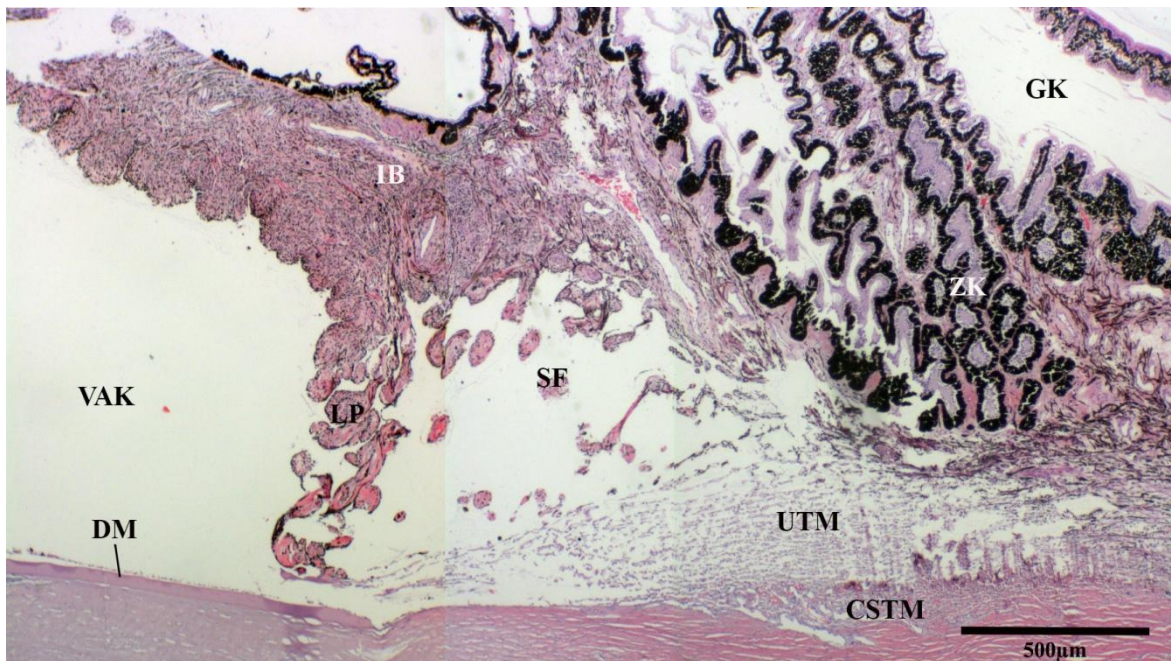


Abbildung 21: HE, physiologischer ventraler Kammerwinkel und ziliarer Spalt von dem augengesunden Pferd Nr. 56, abgebildet sind die vordere Augenkammer (VAK), die Descemet Membran (DM), das Ligamentum pectinatum (LP), die Irisbasis (IB), die Sekundärfasern (SF), sowie das uveale trabekuläre Maschenwerk (UTM) und das korneosklereale trabekuläre Maschenwerk (CSTM), sowie der Glaskörperraum (GK);

4.6.1. Histologische Befunde der Hornhaut

Weil die periphere Hornhaut nicht Fokus dieser Doktorarbeit war, jedoch einige Glaukumpatienten aufgrund chronischer Keratitiden enukleiert worden waren, soll hier das pathologische Bild veranschaulicht werden.



Abbildung 22: Stromaproliferation

A: HE, Stromaproliferation mit Entzündungszellen infiltriert und Riss der Descemet Membran im dorsalen Quadranten von Pferd Nr. 40;

B: HE, Stromaproliferation mit Infiltration von Entzündungszellen, Descemet Membran nicht mehr vorhanden im ventralen Quadranten von Pferd Nr. 40;

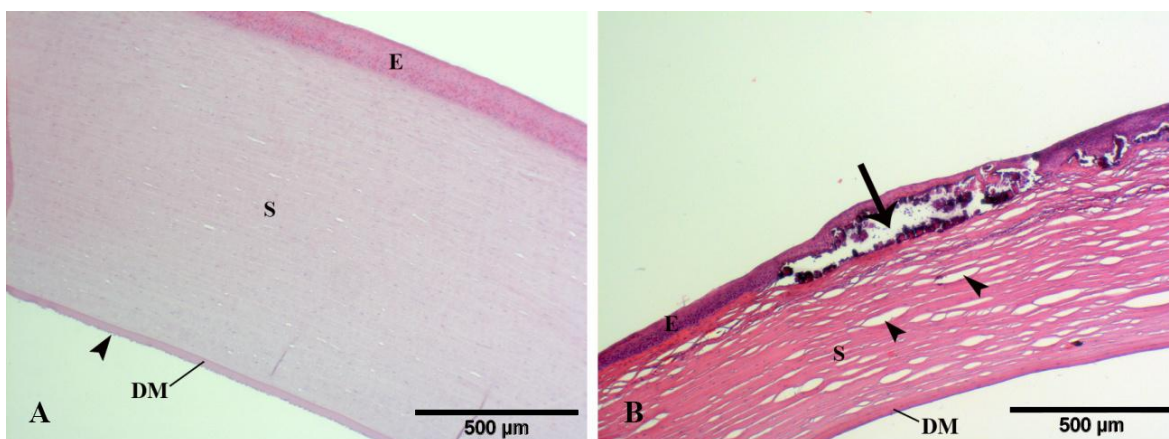


Abbildung 23: Gesunde Hornhaut und pathologisch veränderte Hornhaut im Vergleich

A: HE, Gesunde Hornhaut von Nr. 56 im dorsalen Auge, Endothel (Pfeilspitze), Descemet Membran (DM), Stroma (S), Epithel (E);

B: HE, Bullöse Keratopathie bei erhöhtem IOD (Nr. 45) im temporalen Augenabschnitt mit Hornhautödem (Pfeilspitzen) und losgelöster epithelialer Verbindung (Pfeil);

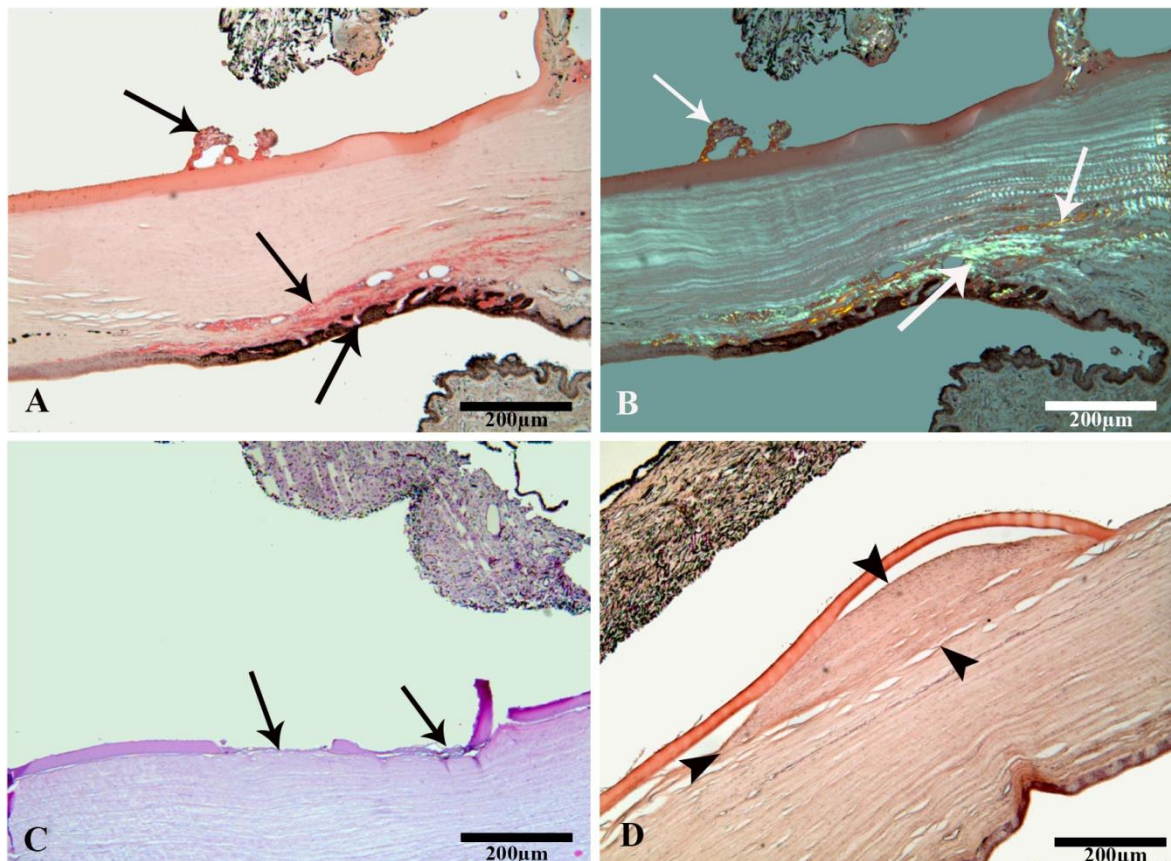


Abbildung 24: Hornhautpathologie

A & B (polarisiert): SR, Amyloidablagerung vor dem Lig. pectinatum und im Bereich des pigmentierten Limbus (Pfeile) im nasalen Augenabschnitt von Auge Nr. 16;

C: HE, Dehnungstreifen der Descemet Membran (Pfeile) bei Auge 7 im ventralen Augenabschnitt;

D: SR, Hyperproliferation des Stromas (Pfeilspitze) bei Auge Nr. 2 im nasalen Augenwinkel;

4.6.2. Fibröse und fibrovaskuläre Membranen

Fibröse Membranen vor dem Ligamentum pectinatum waren in allen Gruppen vorhanden. Bei ERU erkrankten Augen war eine fibröse Membran im ventralen Quadranten signifikant weniger ausgebildet ($p^* = 0,005$), als bei Tieren der Glaukom L- Gruppe. Bei letzteren wurden hingegen die meisten fibrösen Membranen im ventralen Quadranten beobachtet. Mit Ausnahme der Gruppe ERU konnte bei allen anderen Gruppen in einzelnen Augen fibröse Membranen in allen vier Lokalisationen gefunden werden.

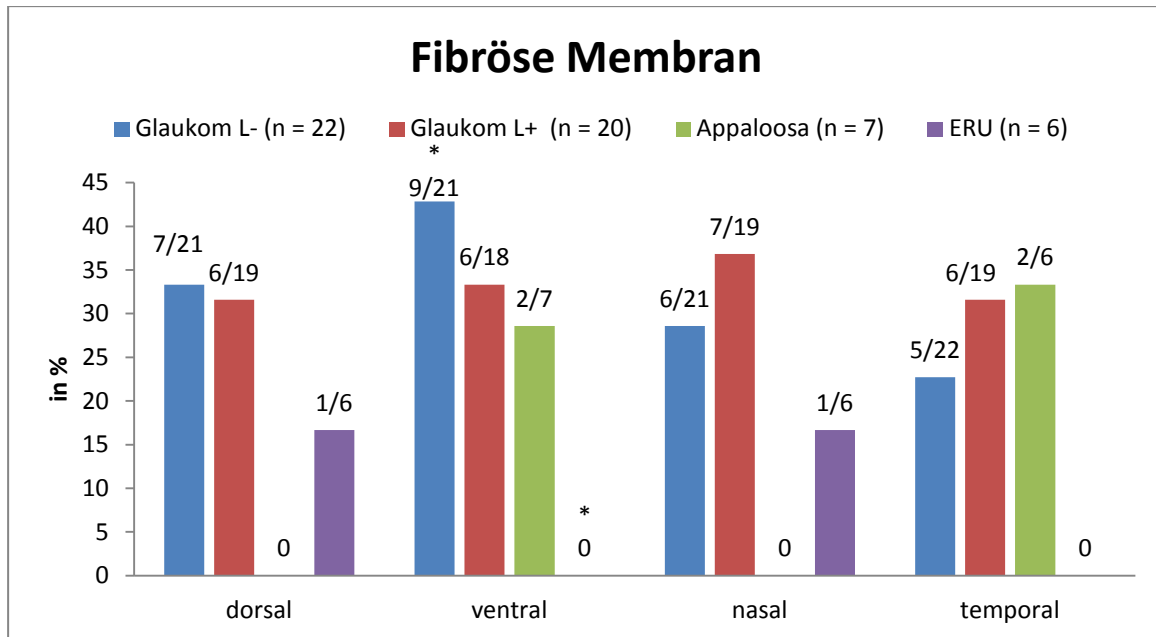


Abbildung 25: Vorhandensein von einer fibrösen Membran in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

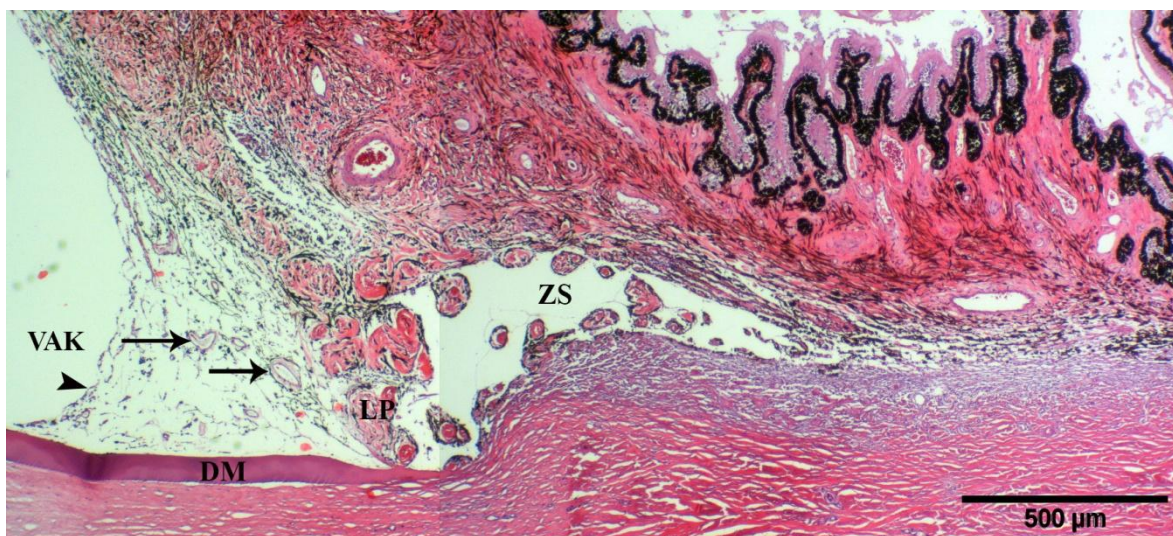


Abbildung 26: HE, Fibrovaskuläre Membran (Pfeilspitze) mit Blutgefäßanschnitten (Pfeile) in der vorderen Augenkammer (VAK) vor dem ventralen Kammerwinkel bei Pferd Nr. 28, LP (Ligamentum pectinatum), ZS (ziliärer Spalt);

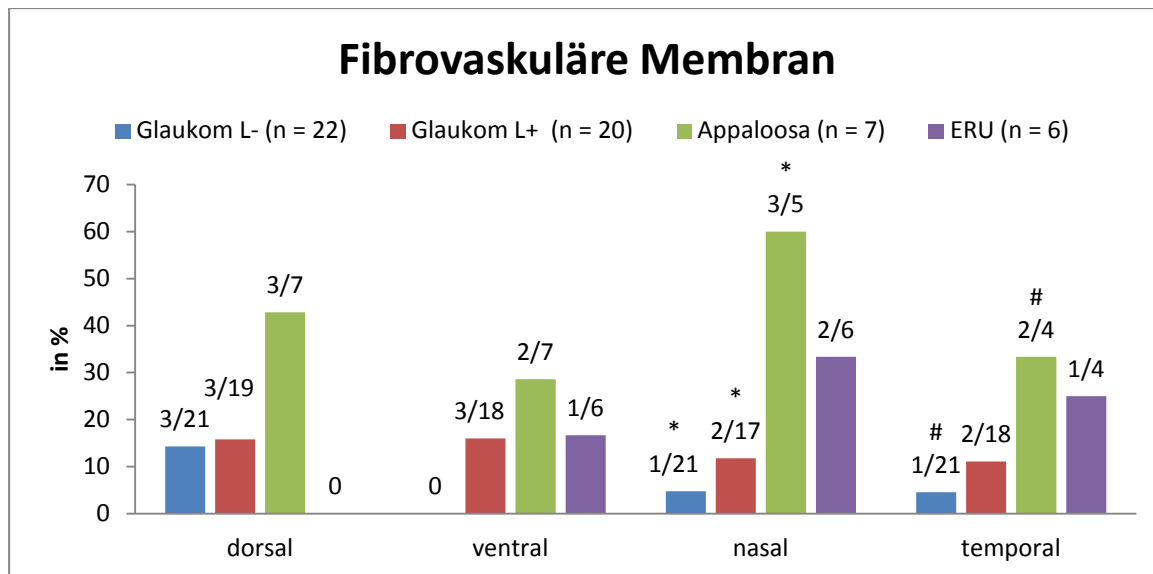


Abbildung 27: Nachweis einer fibrovaskulären Membran in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

Die fibrovaskuläre Membran konnte bei 5 % bis 16 % der an Glaukom erkrankten Augen gefunden werden, wobei drei Pferde (Nr. 1, 26 und 30) diese in allen beurteilbaren Quadranten aufwiesen. Besonders Pferde der Rasse Appaloosa hatten in 29 % bis 60 % der untersuchten Quadranten eine fibrovaskuläre Membran entwickelt. Dabei war die fibrovaskuläre Membran bei einem phthisischen Auge (Nr. 44), in jedem Quadranten vorzufinden. Bei einem Auge (Nr. 48) waren alle Quadranten bis auf den temporalen bezüglich des vorliegenden Untersuchungsgegenstandes betroffen. Besonders im nasalen Augenwinkel war signifikant häufiger eine fibrovaskuläre Membran bei den Appaloosas vorhanden, als bei den am Glaukom erkrankten Tieren ($p^* < 0,024$). Auch im temporalen Augenwinkel hatten die Appaloosas signifikant häufiger eine fibrovaskuläre Membran ausgebildet ($p^\# = 0,011$), als die Gruppe Glaukom L-. Ein an der ERU erkranktes Auge (Nr. 52) hatte die fibrovaskuläre Membran im ventralen, medialen und temporalen Quadranten ausgebildet. Bei einem weiteren Auge aus der Gruppe ERU (Nr. 53) konnte die Membran im nasalen Augenwinkel festgestellt werden.

4.6.3. Pathologie der Iriswurzel

In Abbildung 28 und Abbildung 29 werden die Veränderungen der Iriswurzel veranschaulicht.

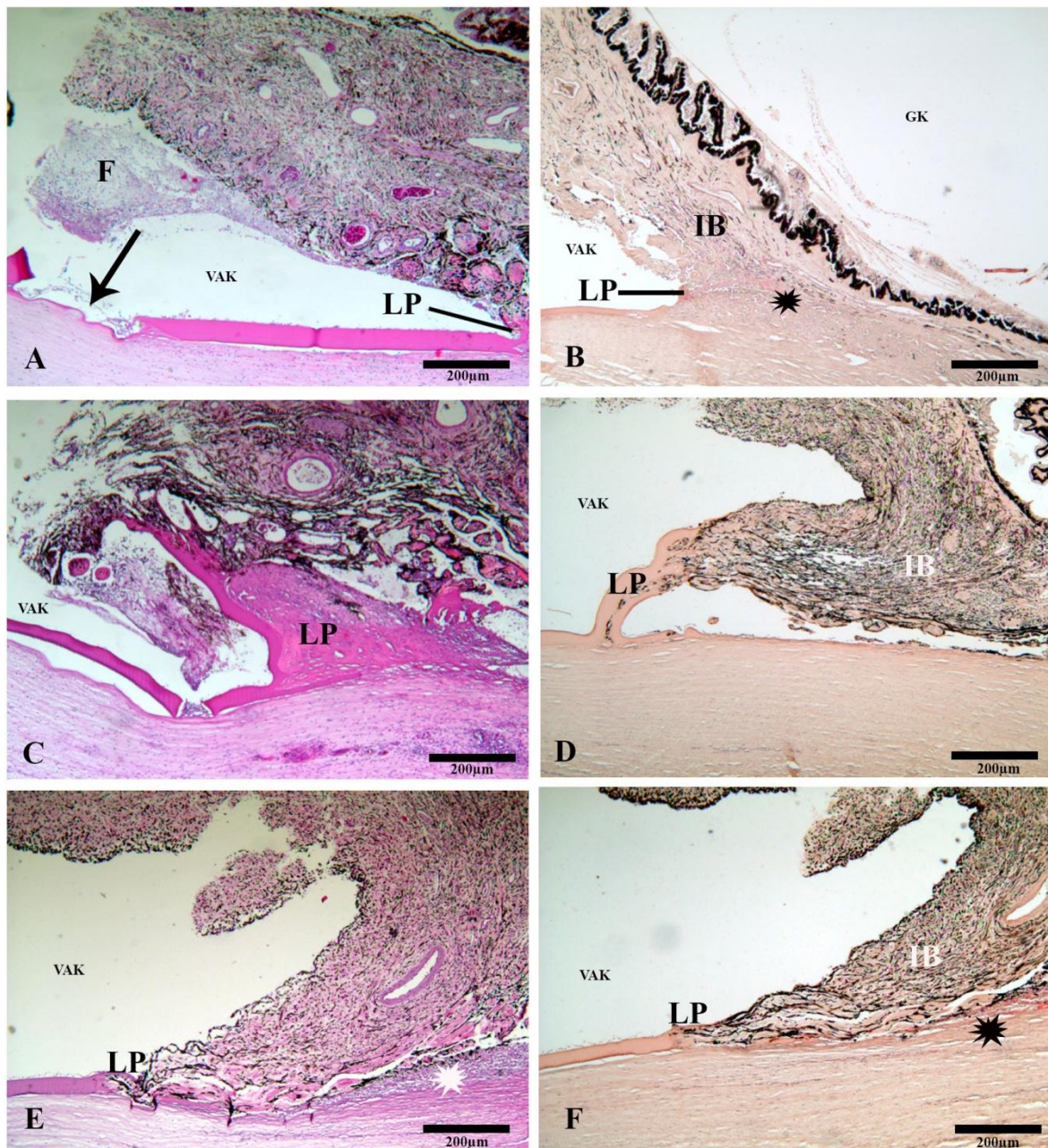


Abbildung 28: Veränderungen der Iriswurzel: VAK: vordere Augenkammer, LP: Ligamentum pectinatum, F: Fibrin, IB: Irisbasis, Stern: kollabiertes Trabekelwerk; GK: Glaskörperraum
A: HE, Vorgewölbte Iriswurzel in Auge Nr. 1 nasaler KW mit Dehnungsstreifen (Pfeil)

B: SR, Hoch angelegte Iriswurzel in Auge Nr. 15, nasaler KW;

C: HE, Verbreitertes LP und vorgewölbte Iriswurzel (IB) bei Pferd Nr. 1 temporaler KW;

D: SR, Vorgewölbte Iriswurzel bei Pferd Nr. 2 im temporalen Augenwinkel;

E: HE und **F:** SR, Vorgewölbte Iriswurzel bei Pferd 3 im ventralen KW HE und SR Färbung im Vergleich;

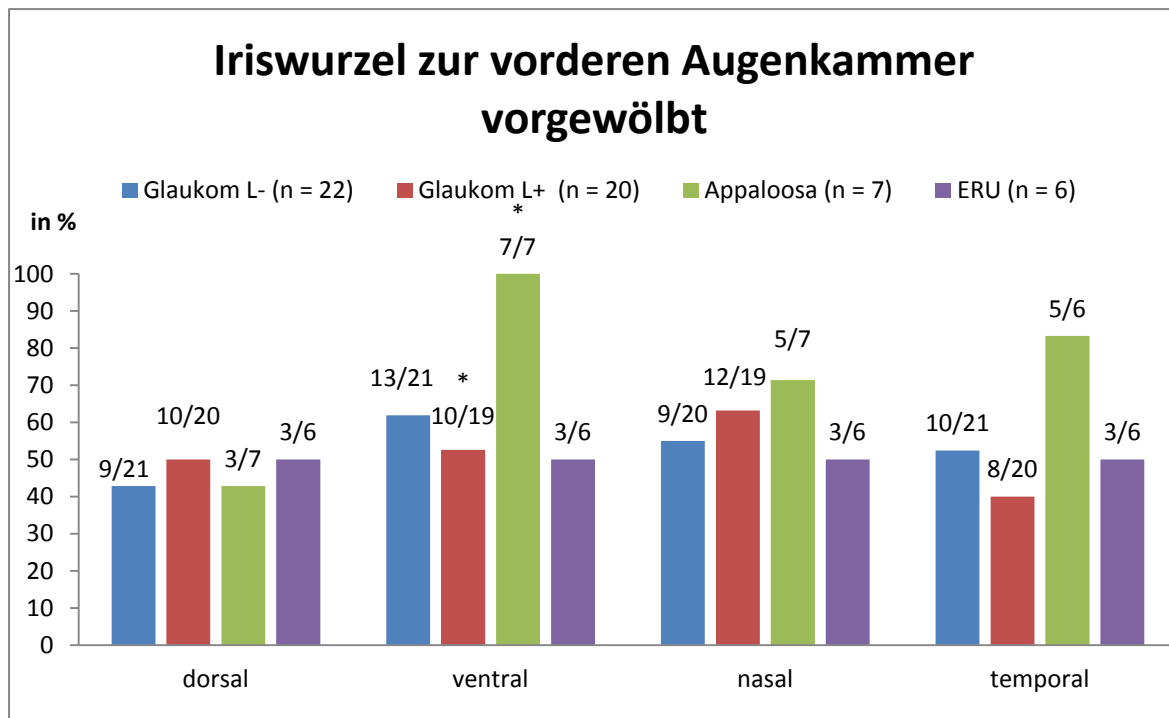


Abbildung 29: Vorwölbung der Iriswurzel nach korneal in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

In durchschnittlich 40% bis 60% der untersuchten Präparate konnte eine vorgewölbte Iriswurzel beobachtet werden. Es konnte festgestellt werden, dass Appaloosa quantitativ häufiger eine hohe Anlagerung der Iriswurzel aufweisen. Im ventralen Quadranten der Gruppe der Appaloosa trat dieses sogar signifikant ($p^* = 0,024$) häufiger auf, als in der Gruppe Glaukom L+.

4.6.4. Öffnungsgrad des ziliären Spalts

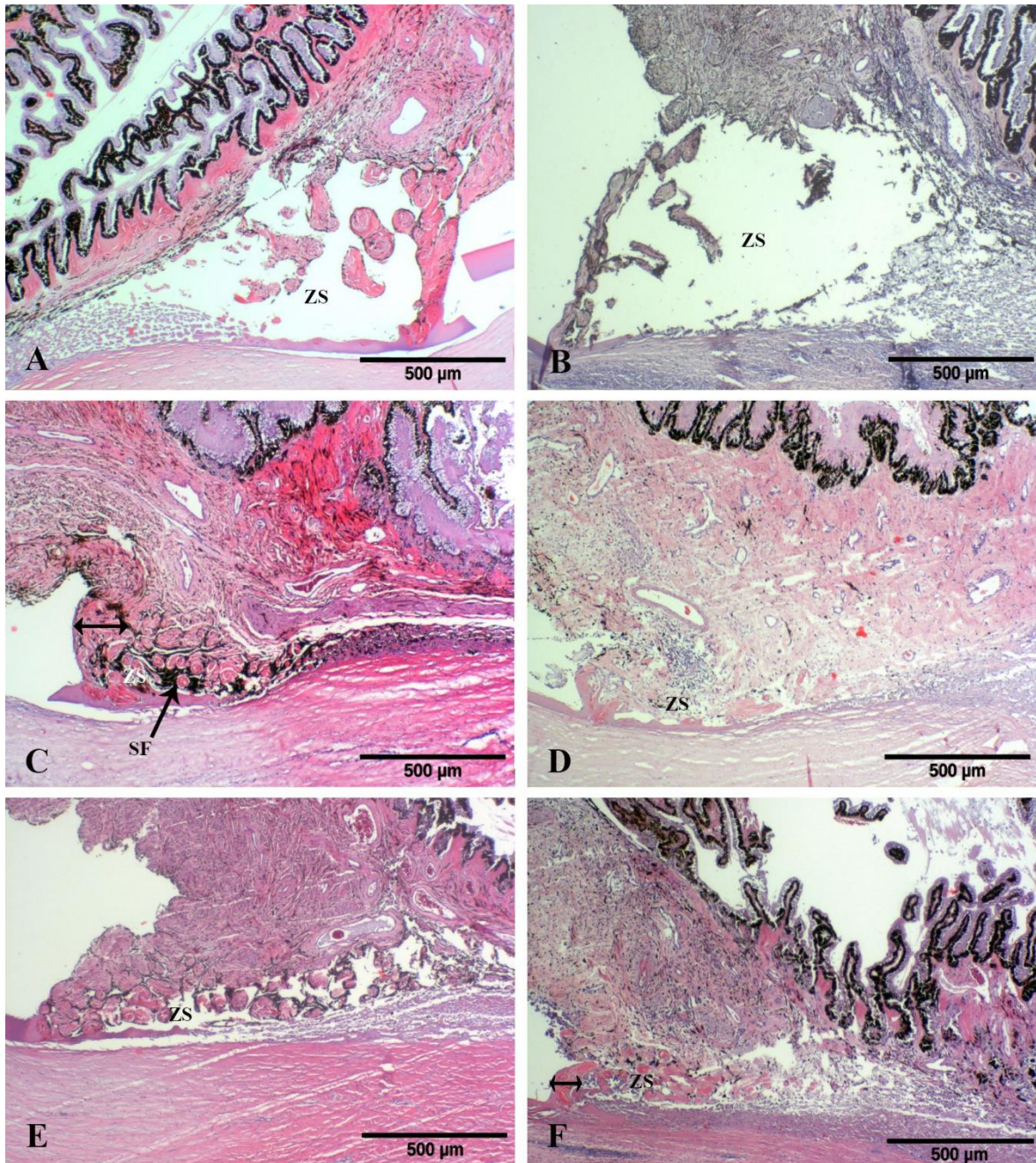


Abbildung 30: Öffnungsgrad des ziliären Spalts (ZS), SF (Sekundär Fasern), Doppelpfeil (Ligamentum pectinatum)

A: HE, Offener ZS von Auge Nr. 57 im temporalen Augenwinkel;

B: HE, Offener ZS von Auge Nr. 5 mit Lymphozyten und Pigment infiltriert, ventrales Auge;

C: HE, Durchbauter ZS mit hgr. Pigmenteinschluß im temporalen Quadranten, Auge Nr. 45

D: HE, Durchbauter ZS bei Pferd Nr. 42 im nasalen Augenwinkel;

E: HE, Semioffener ZS mit vorgewölbter Iriswurzel in Auge Nr. 47 (Partnerauge zu C) im dorsalen Qudranten;

F: HE, Kollabierter ZS dorsaler Quadrant in Pferd Nr. 28;

Tabelle 7: Öffnungsgrad des Ziliarspalts nach Gruppe und Lokalisation (n.b. = nicht beurteilbar aufgrund iatrogener Pathologie):

Glaukom L-	dorsal	Ventral	nasal	temporal
offen	2	3	2	2
semioffen	6	7	8	6
kollabiert	13	11	10	13
n.b.	1	1	2	1
Glaukom L+				
offen	5	6	5	8
semioffen	6	3	3	3
kollabiert	8	10	11	8
n.b.	1	1	1	1
Appaloosa				
offen	2	0	0	1
semioffen	1	4	4	3
kollabiert	3	2	2	2
n.b.	1	1	1	1
ERU				
offen	4	3	3	2
semioffen	1	0	1	1
kollabiert	1	3	2	2
n.b.	0	0	0	1

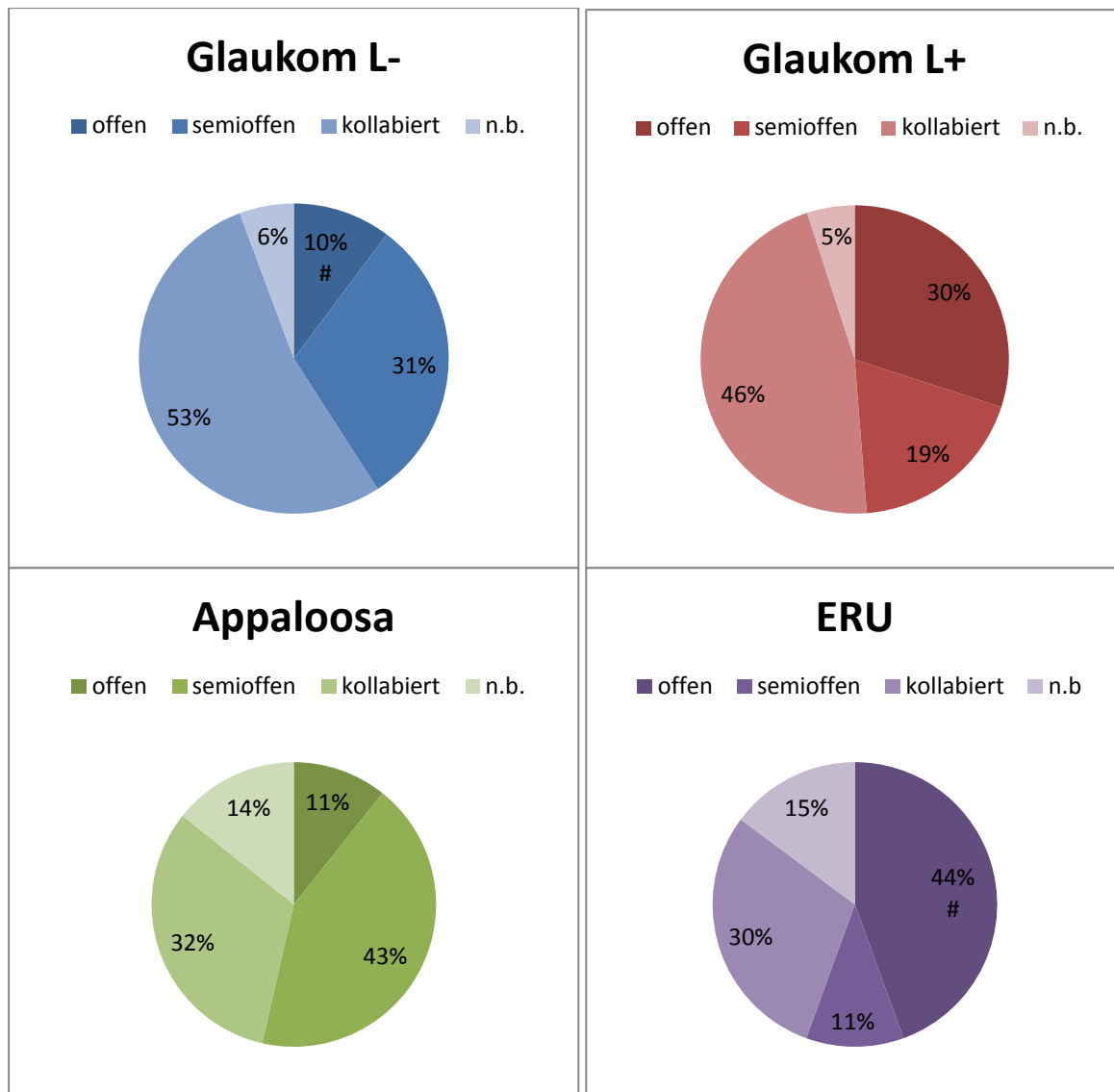


Abbildung 31: Öffnungsverhältnis des ziliaren Spalts in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

Vergleicht man den Öffnungsverhältnisse des Ziliarspalts innerhalb der Gruppen, so war dieser bei den an der ERU erkrankten Tiere (44 %) signifikant häufiger offen als bei den Pferden der Gruppe Glaukom L- (10 %). In 53 % der Fälle war das Trabekelwerk bei dieser Gruppe durchbaut. Pferde, die zu dem Glaukom auch einen Leptospirenbefund hatten, wiesen in 46 % der Fälle einen kollabiertes Trabekelwerk auf. Bei den Appaloosas war der Ziliarspalt in 32 % der Fälle kollabiert, bei Pferden die von der Mondblindheit betroffen waren, machte dieser Anteil immerhin 30 % aus. Ein weitlumiges Trabekelwerk konnte bei Pferden der Gruppen Glaukom L- und Appaloosas mit je 10 % und 11 % selten festgestellt werden. Von

der Gruppe Glaukom L+ wiesen 30 % der Tiere ein physiologisches Trabekelwerk auf.

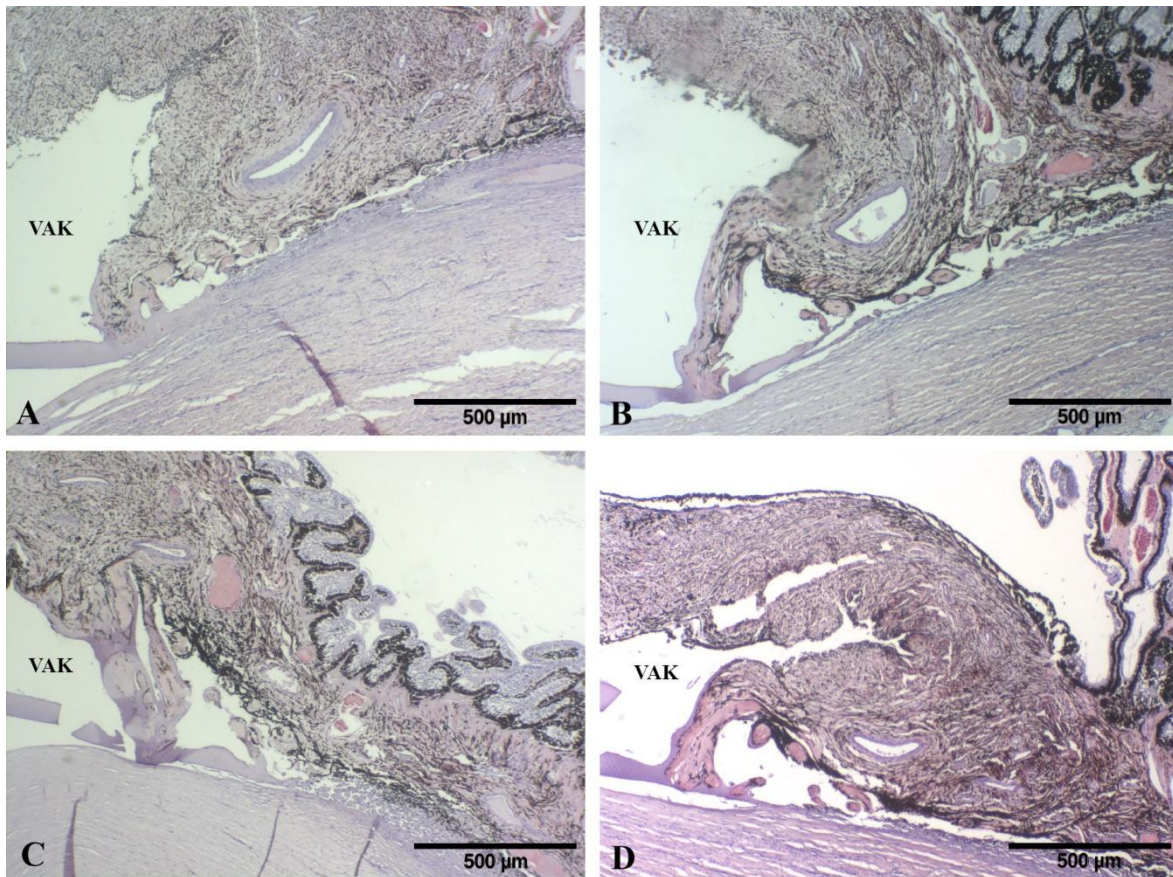


Abbildung 32: HE, Semioffener ziliärer Spalt aller 4 Quadranten von Pferd Nr. 6, ventral (A), nasal (B), temporal (C) und dorsal (D), VAK (vordere Augenkammer)

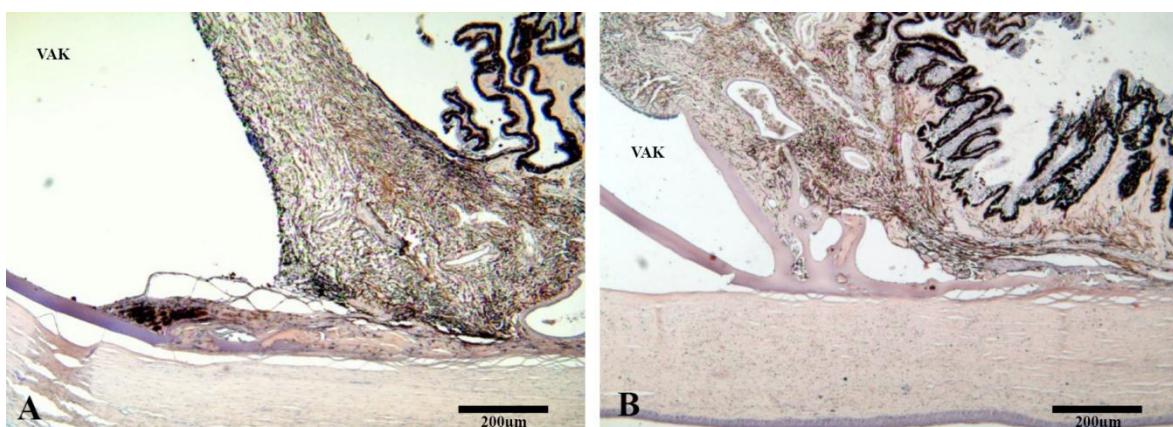


Abbildung 33: HE, A und B: Geschlossener und kollabierter ventraler (A) und semioffener nasaler (B) ziliärer Spalt bei Pferd Nr. 11, VAK (vordere Augenkammer)

4.6.5. Pathologie des Ligamentum pectinatum

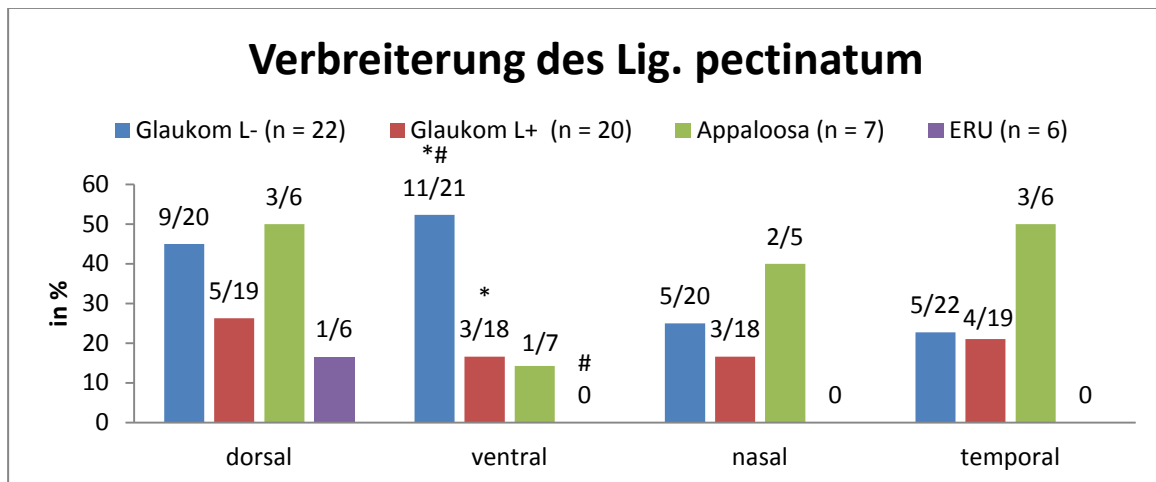


Abbildung 34: Verbreitertes Erscheinungsbild des Lig. pectinatum in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

Bei der Auswertung des Ligamentum pectinatum fiel besonders bei den Appaloosas eine Verbreiterung des kammartigen Bandes auf. In der Glaukom L- Gruppe war das Band besonders im dorsalen und im ventralen Quadranten verbreitert. Im direkten Vergleich mit der L+ Gruppe ergab sich im ventralen Abschnitt sogar ein signifikanter Unterschied von $p^* = 0,021$. Einen signifikanten Unterschied gab es darüber hinaus auch im Vergleich der Gruppe L- zu der Gruppe ERU von $p^{\#} = 0,021$.

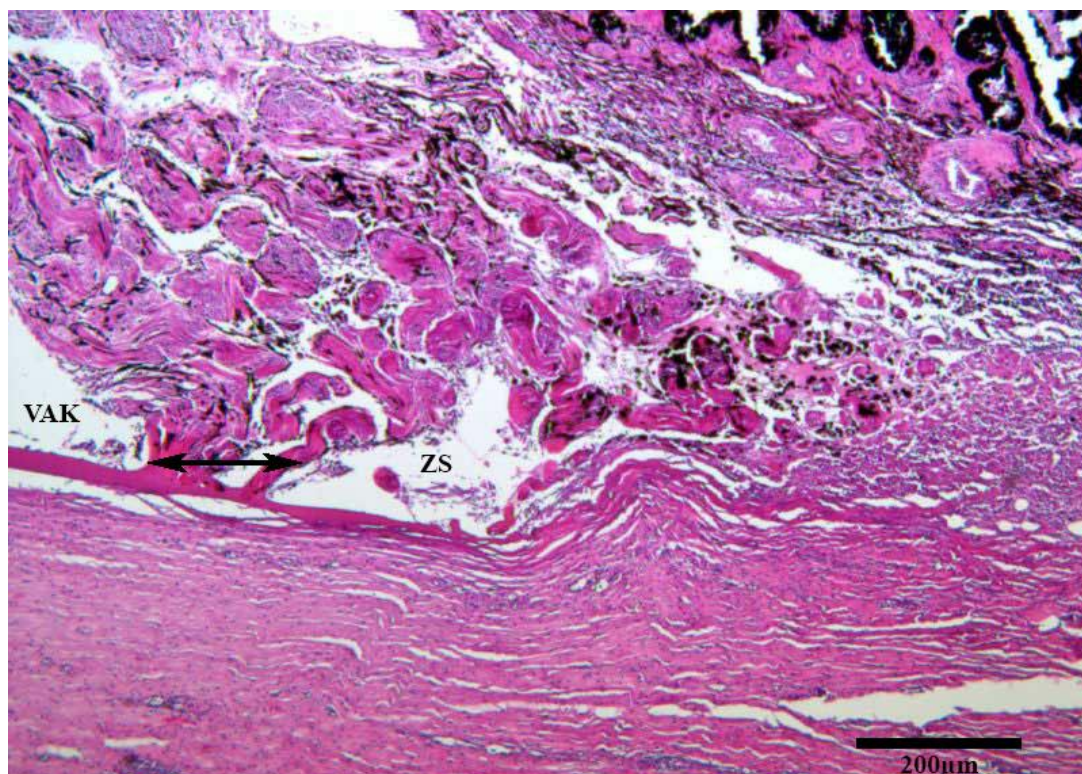


Abbildung 35: HE, Verbreitertes Ligamentum pectinatum (Doppelpfeil) in Auge 14 im ventralen Quadranten, VAK = vordere Augenkammer, ZS = ziliärer Spalte

4.6.6. Synechienbildung im Kammerwinkelbereich

Verklebungen zwischen Iris und Hornhaut, bzw. Iris und Linse konnten in allen Gruppen festgestellt werden. Das durchschnittliche Vorkommen einer Synechienbildung lag bei allen Quadranten aller erkrankten Augen zwischen 10 % und 30 %. Die zirkuläre und somit vollständige Beurteilung blieb histologisch aus.

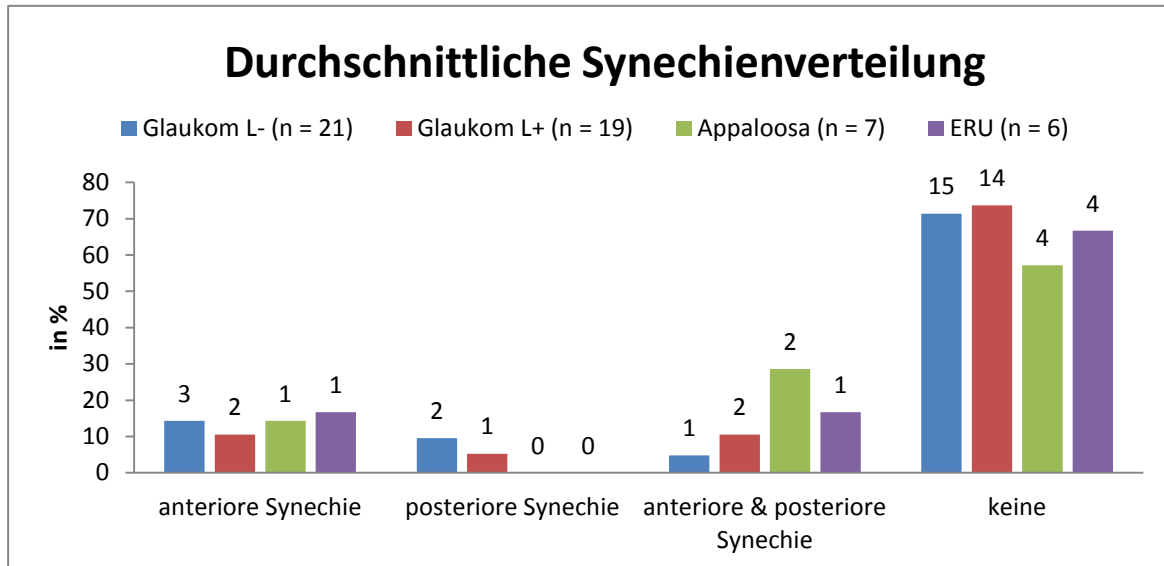


Abbildung 36: Synechienbildung in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten erkrankten Augen im Vergleich in %

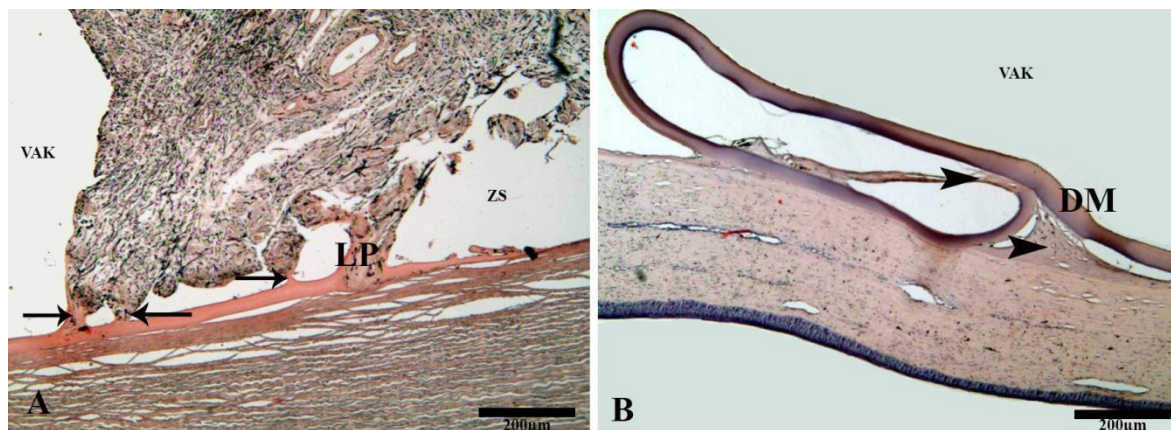


Abbildung 37: Anteriore Synechienbildung im histologischen Präparat und Verklebungen zwischen der Iris und der Descemet Membran (A) und zwischen der Descemet Membran (B),
A: SR, Vordere Synechie (Pfeile) vor dem ventralen Kammerwinkel von Pferd Nr. 16, LP = Ligamentum pectinatum, VAK = vordere Augenkammer, ZS = Ziliärer Spalt;

B: HE, Verklebungen, keine Synechie, zwischen der abgerissenen Descemet Membran mit Hyperproliferation des Hornhautstromas (Pfeilspitze) bei Pferd Nr. 11 am inneren Augenkammer, VAK = vordere Augenkammer;

Tabelle 8: Synechienbildung vergleichend nach Quadranten der exstirpierten Augen, n.b. = nicht beurteilbar

Glaukom L- (n = 22)	dorsal	ventral	nasal	Temporal
anteriore Synechie	2	4	4	3
posteriore Synechie	3	1	2	1
anteriore & posteriore	1	1	0	1
keine	15	15	15	17
n.b.	1	1	1	0
Glaukom L+ (n = 20)				
anteriore Synechie	1	2	3	0
posteriore Synechie	2	1	0	1
anteriore & posteriore	3	1	2	3
keine	13	15	14	15
n.b.	1	1	1	1
Appaloosa (n = 7)				
anteriore Synechie	1	1	0	0
posteriore Synechie	0	0	0	1
anteriore & posteriore	1	2	2	2
keine	5	4	3	3
n.b.	0	0	2	1
ERU (n = 6)				
anteriore Synechie	1	1	1	0
posteriore Synechie	0	0	1	1
anteriore & posteriore	2	0	1	1
keine	3	5	3	3
n.b.	0	0	0	1

4.6.7. Vorkommen und Verteilung von Lymphfollikeln

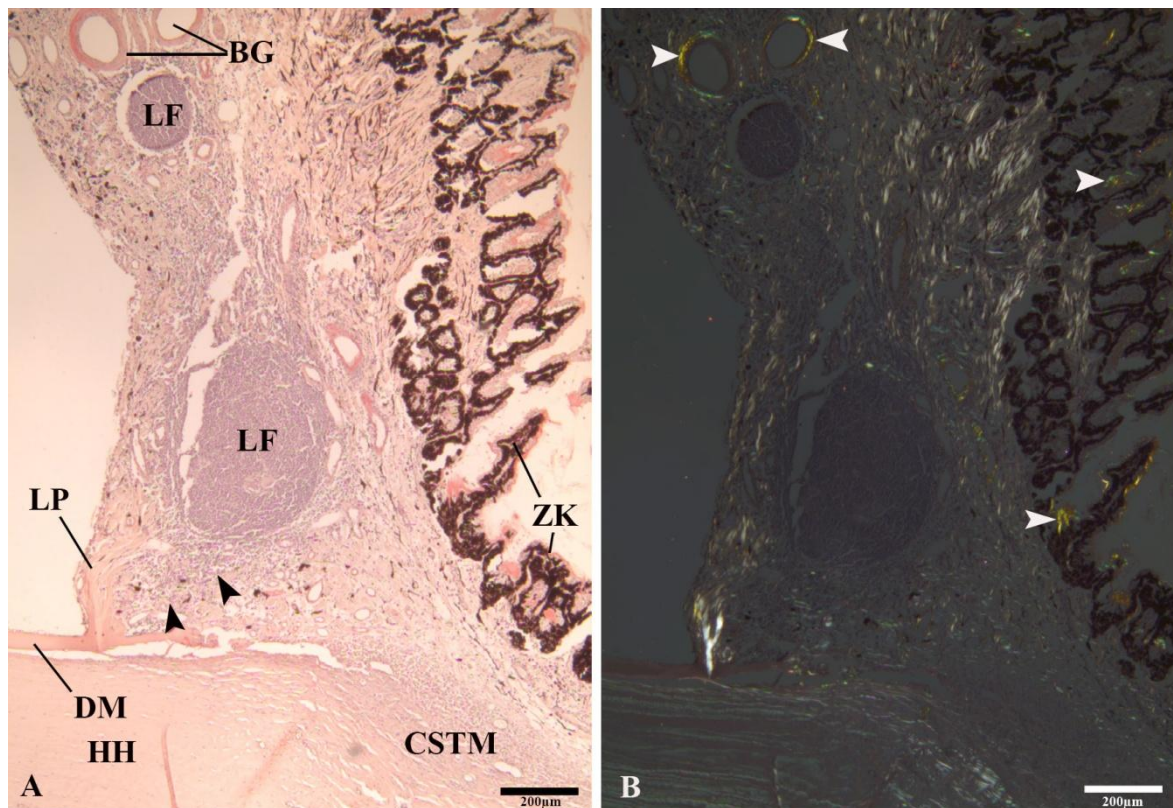


Abbildung 38: SR, Lymphfollikel im temporalen Quadranten von Pferd 52 unter dem Lichtmikroskop (A) und polarisiertem Licht (B); SB 200 µm

A: LP = Lig. pectinatum, DM = Descemet Membran, HH = Hornhaut, LF = Lymphfollikel, ZK = Ziliarkörper, CSTM = Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk, BG = Blutgefäße, Pfeilspitzen = durchbautes Trabekelwerk;

B: weiße Pfeilspitzen zeigen die Amyloidverteilung auf dem Ziliarkörper und in den Wänden der Blutgefäße an, auf Höhe des LP ist die weiße Doppelbrechung der Kollagenfasern zu erkennen

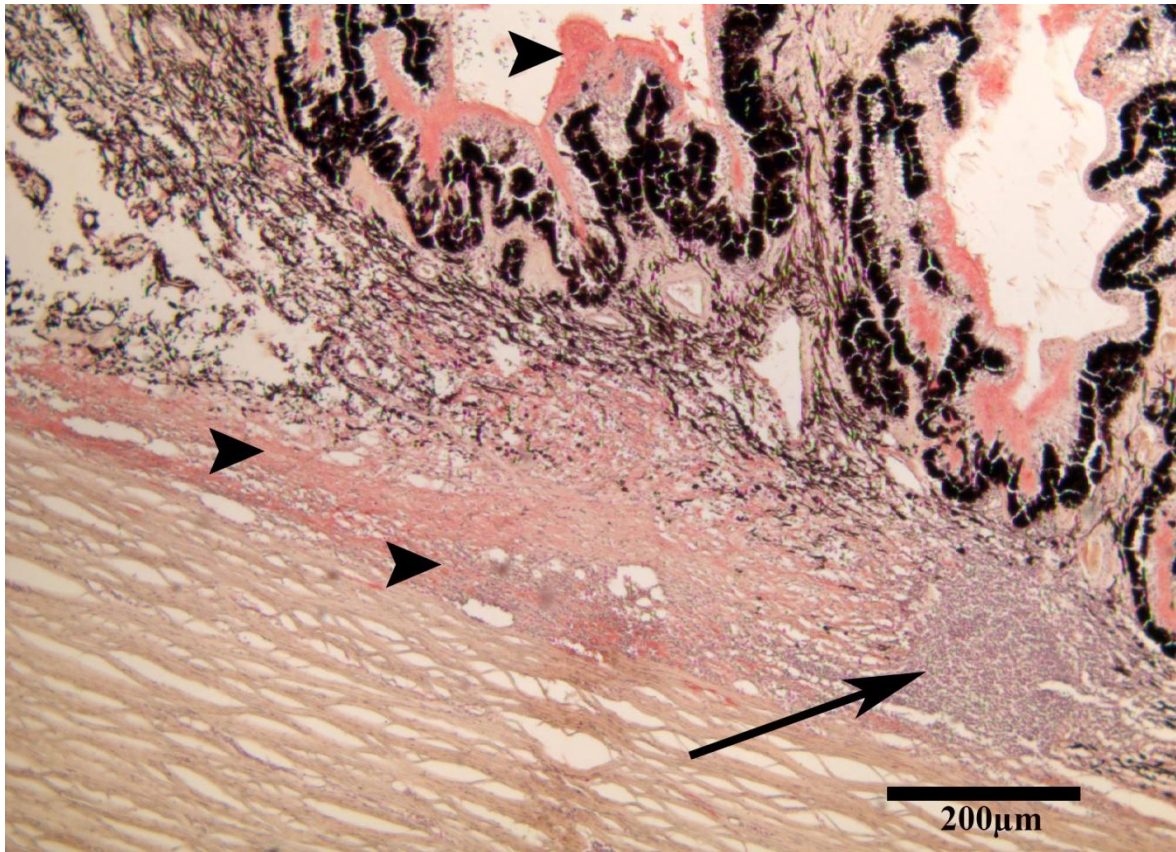


Abbildung 39: SR, Lymphfollikel (Pfeil) im ziliarer Spalt bei Auge Nr. 10 im ventralen Quadranten, Pfeilspitzen weisen auf das mit Amyloid durchbaute Trabekelwerk

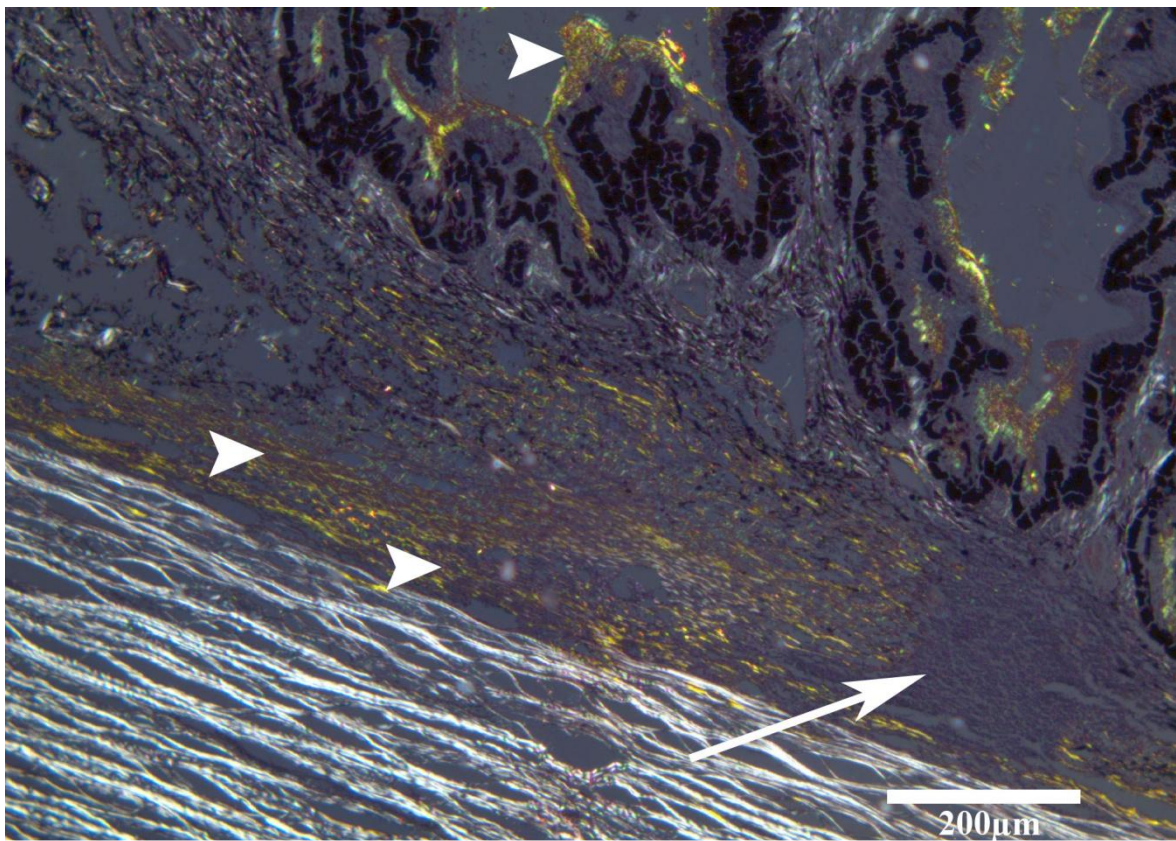


Abbildung 40: SR polarisiert, Lymphfollikel (Pfeil) im ziliaren Spalt bei Pferd Nr. 10 im ventralen Auge, Amyloidablagerungen (Pfeilspitzen)

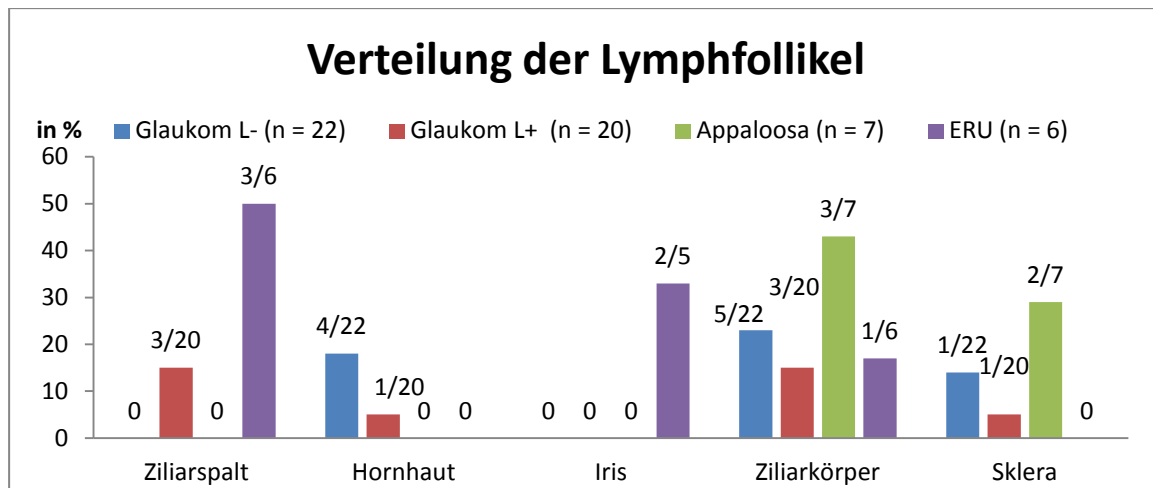


Abbildung 41: Vorkommen von Lymphfollikel in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

Diffus verteilt konnten Lymphfollikel in allen vier Quadranten gefunden werden. Bei Leptospiren positiven Augen fiel besonders das Vorkommen der Lymphfollikel im Ziliarspalt auf. In der Hornhaut konnten Lymphfollikel nur bei an Glaukom erkrankten Tieren beobachtet werden. Im Irisgewebe wurden Lymphfollikel einzig bei an ERU erkrankten Tieren beobachtet. Im Ziliarkörper waren in allen vier Gruppen Lymphfollikel zu finden. Dies war besonders häufig in der Gruppe Appaloosa der Fall. Auch in der Sklera konnten vereinzelt Lymphfollikel gefunden werden.

4.6.8. Vorkommen von Pigmentdispersion

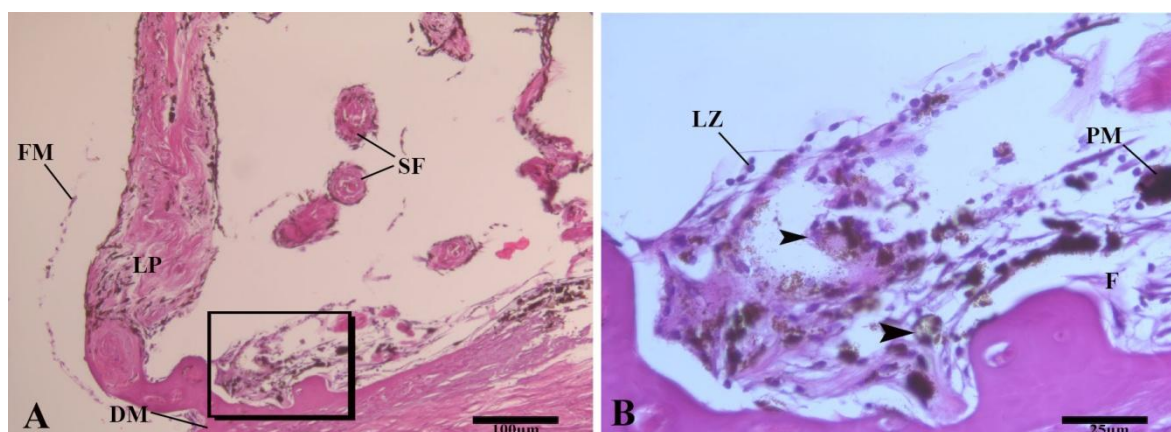


Abbildung 42: HE, Pigmentdispersion hinter dem Lig. Pectinatum in Auge 13 im nasalen Augenwinkel, B ist die Ausschnittsvergrößerung von Abb. A

A: Vor dem Ligamentum pectinatum (LP) hat sich eine fibröse Membran (FM) gebildet welche bis zur Descemet Membran (DM) reicht, im Bereich der Sekundärfasern (SF) konnte eine Pigmentdispersion festgestellt werden, SB: 100 µm

B: Pigmentdispersion (Pfeilspitze) und Pigmentmakrophagen (PM) in einem Fibringerüst und von Leukozyten (LZ) umrahmt, SB: 25 µm

Pigmentdispersion ist in allen Gruppen und in allen Quadranten bei einem erheblichen Anteil der Tiere zu beobachten. Nur im temporalen Quadranten hatte die Gruppe Glaukom L+ signifikant mehr Pigmentdispersion als die Gruppe Glaukom L- ($p^* = 0,008$).

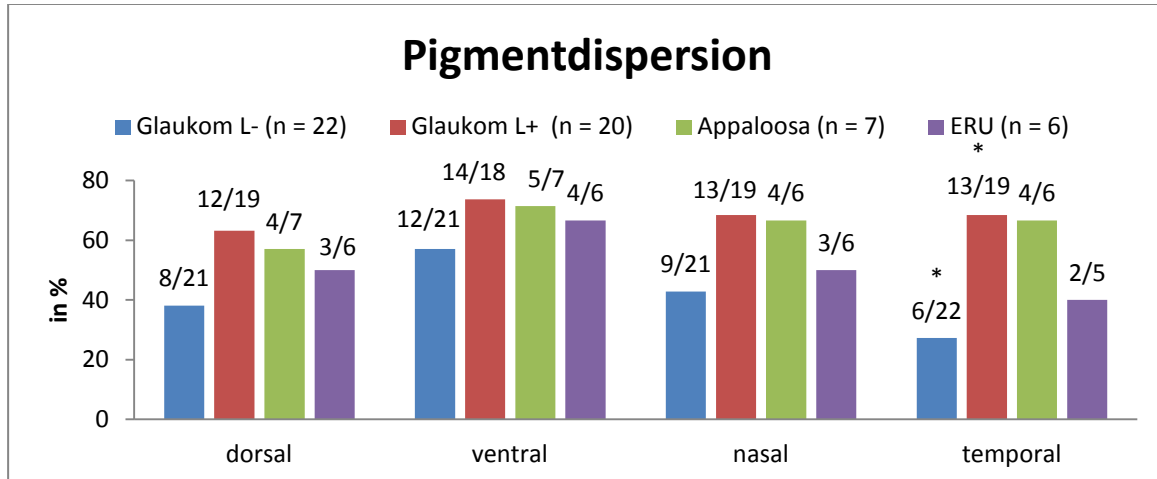


Abbildung 43: Vorhandensein von Pigmentdispersion in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

4.6.9. Auftreten von Fibrin im Ziliarspalt

Fibrin konnte nur im dorsalen Quadranten bei allen Gruppen gefunden werden. In allen anderen Quadranten gab es jeweils mindestens eine Gruppe in der kein Fibrin vorhanden war. Im ventralen Quadranten wiesen nur Tiere der Glaukomgruppen Fibrin auf. Bei Tieren der Gruppe ERU, sowie Glaukom L- und Glaukom L+ war Fibrin in 17 % bis 27 % im nasalen und temporalen Auge zu finden.

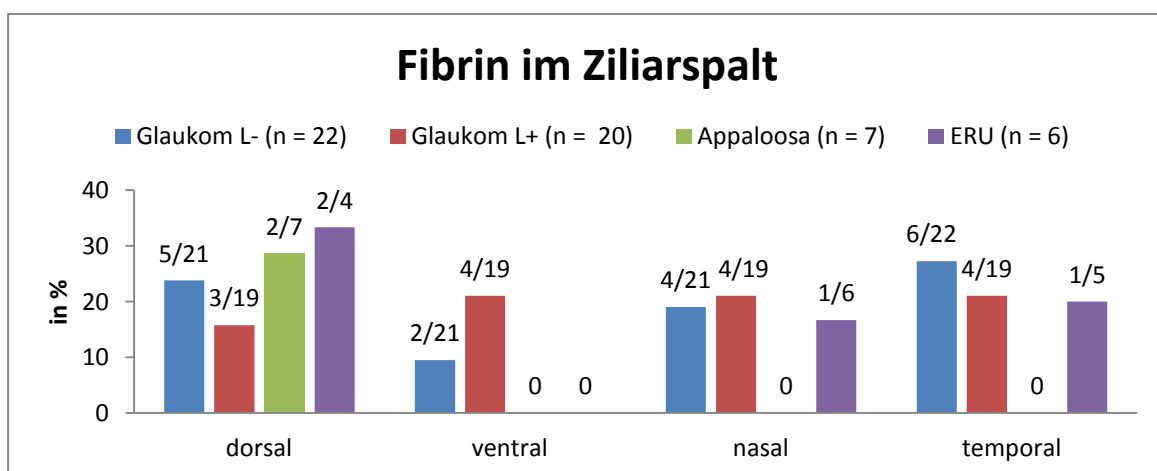


Abbildung 44: Auftreten von Fibrin in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7. Typisierung der Zellen

Die Beurteilung des Zelltypus im Ziliarspalt war unter erschwerten Bedingungen möglich, da oftmals Zellen übereinander lagen oder aber diese bereits soweit degeneriert waren, dass eine definitive Zelltypzuordnung nicht mehr möglich war. In Anlehnung an identifizierbare Zellen oder an das Zellbild in den kollabierten Venen wurden diese bestmöglich typisiert. Unter den intakten Zellen konnten Lymphozyten (blauer dichter Zellkern, kreisrund), Plasmazellen (exzentrischer Zellkern), Makrophagen (heller, meist schaumiger Zellkern), neutrophile Granulozyten (nierenförmiger, segmentierter Zellkern) und Siderophagen klassifiziert werden.

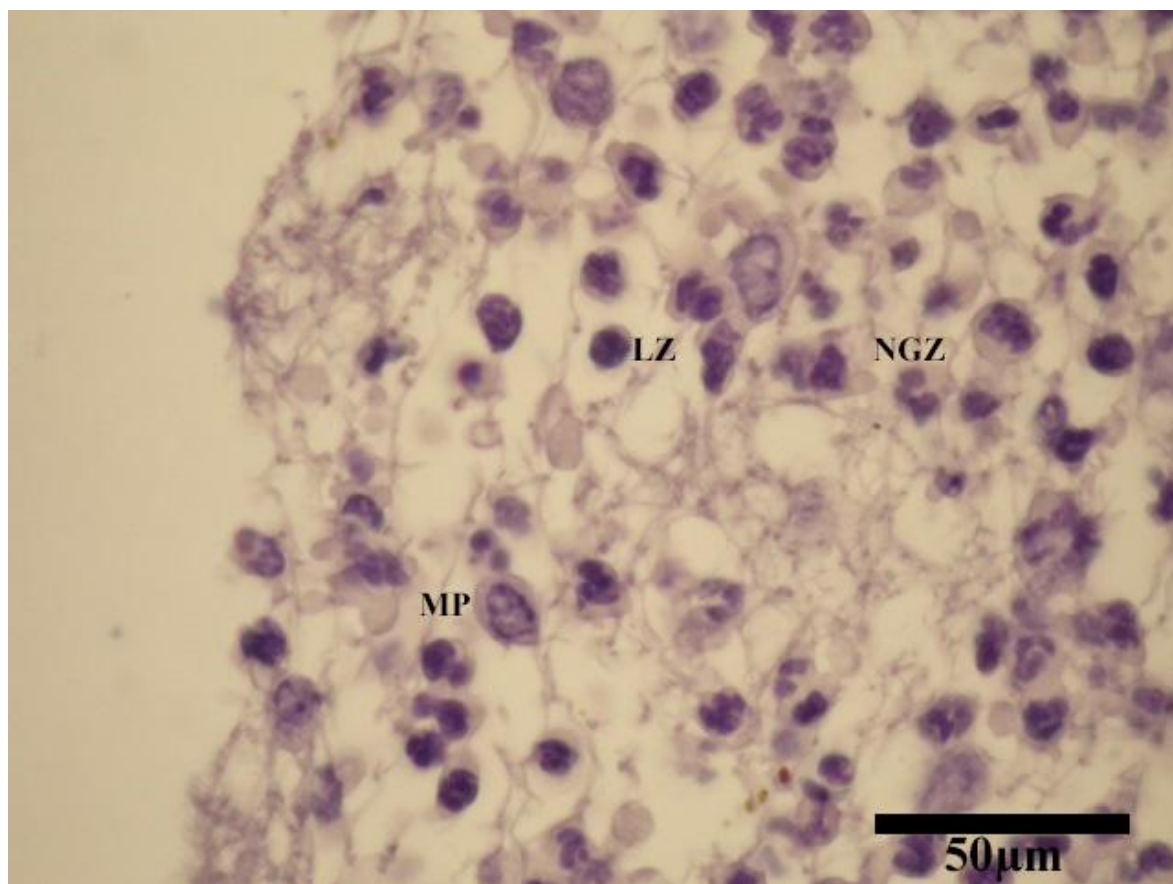


Abbildung 45: HE, Makrophagen (MP), Lymphozyten (LZ) und neutrophile Granulozyten (NGZ) in einem Fibringerüst im Auge Nr. 38 vor dem ventralen Kammerwinkel

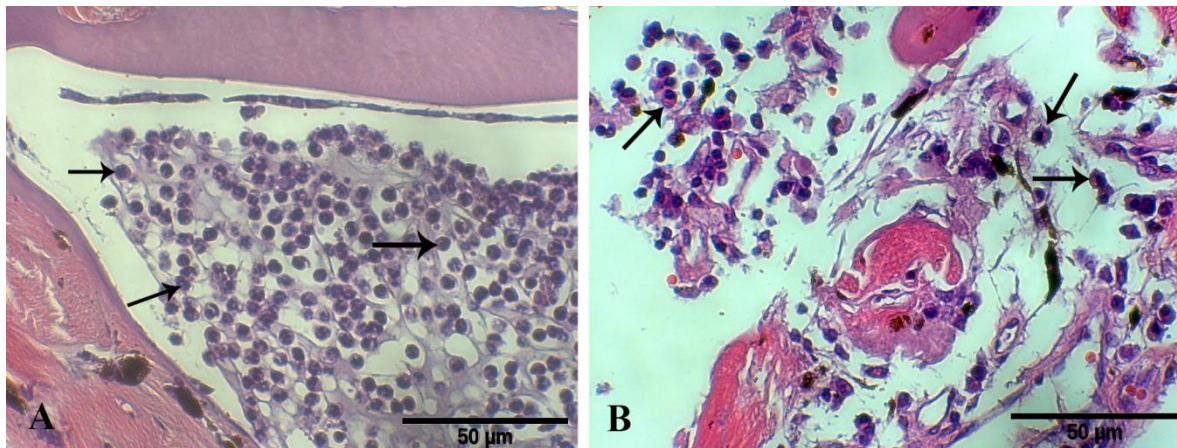


Abbildung 46: HE, Neutrophile Granulozyten und Plasmazellen,

A: Neutrophile Granulozyten (Pfeile);

B: Plasmazellen (Pfeile)

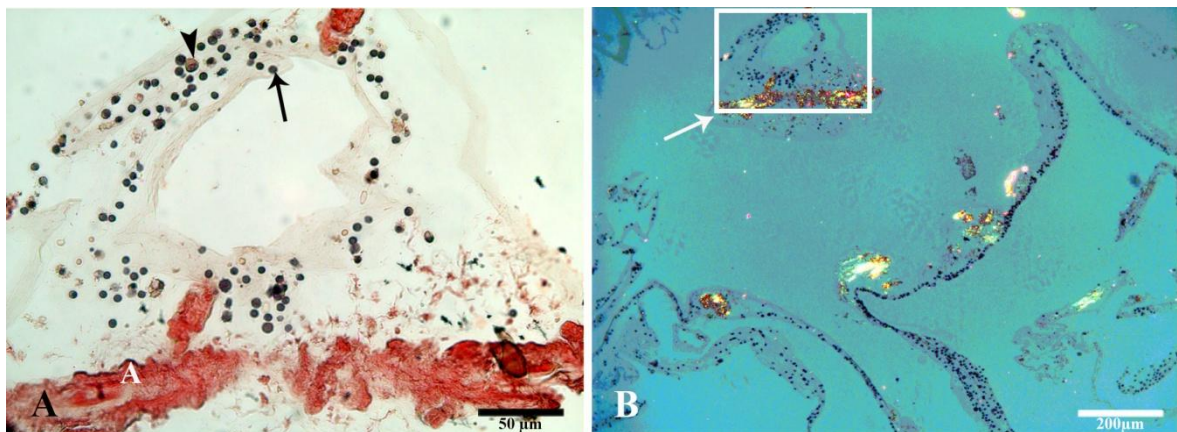


Abbildung 47: Festere Glaskörperbestandteile von Pferd Nr. 31, die beim Aufschneiden des Bulbus ausgetreten sind

A: SR, Lymphozyten (Pfeil), Plasmazellen (Pfeilspitze) und Detritus, sowie Amyloid (A);

B: SR polarisiert: Amyloidvorkommen (Pfeil),

4.7.1. Vorkommen von Zellen im dorsalen Quadranten

4.7.1.1. Lymphozyten

Lymphozyten konnten in allen Augen der Appaloosas und der an der ERU erkrankten Pferde gefunden werden. Bei diesen Tieren wiesen bei den Appaloosas je ein Tier eine hochgradige Menge und bei der Gruppe ERU ein Tier eine mittelgradige Menge Lymphozyten auf. Bei der Gruppe Glaukom L- hatten sechs Tiere keine und zwölf Tiere Lymphozyten nur in geringer Menge. Bei der Gruppe Glaukom L+ hatte lediglich ein Pferd keine Lymphozyteninfiltration. Die Meisten dieser Gruppe wiesen eine geringe Menge Lymphozyten auf (n = 8).

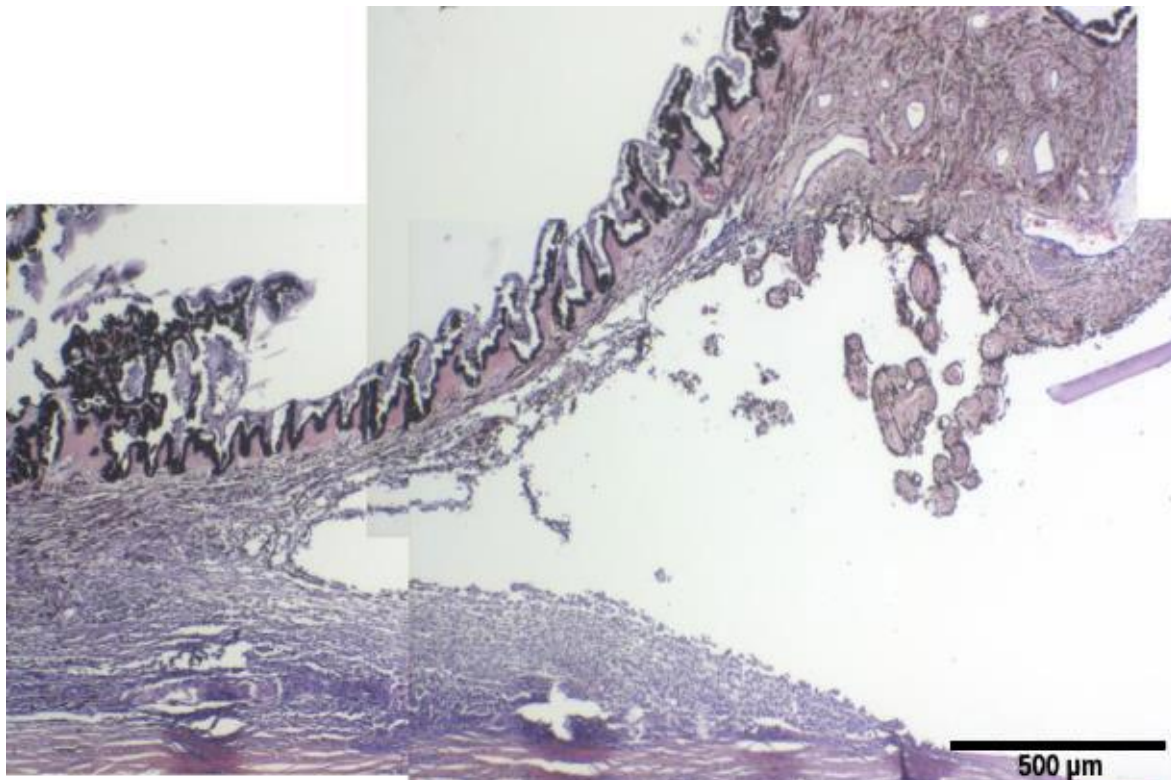


Abbildung 48: HE, dorsaler ZS infiltriert mit Lymphozyten bei Pferd Nr. 5

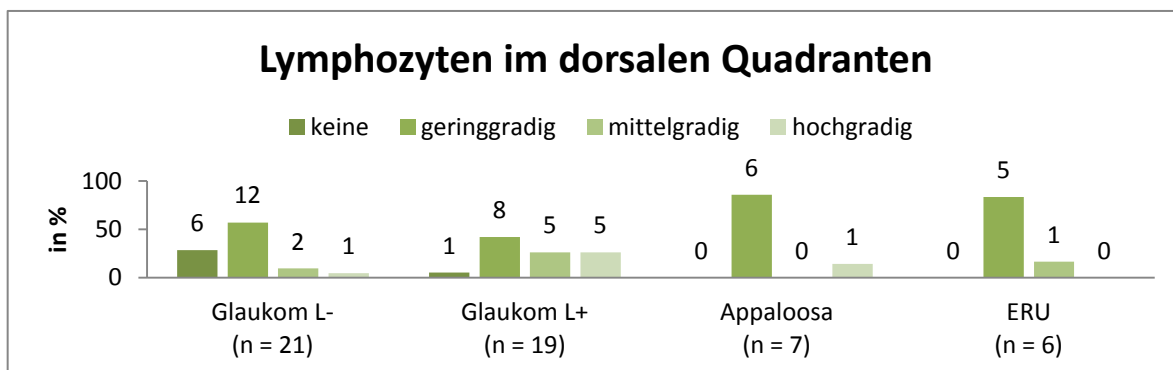


Abbildung 49: Quantifizierung der Lymphozyten im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten exstirpierten Augen in %

4.7.1.2. Makrophagen

In allen Gruppen konnten Makrophagen gefunden werden. Bei der Gruppe Glaukom L- enthielten signifikant weniger Augen Pigment in geringer Verteilung, als bei den Glaukom L+ Augen ($p^{*#} < 0,026$). Nur bei den Appaloosas wies ein Individuum eine hochgradige Makrophagenverteilung mit Pigment auf (siehe auch Abb.30 C).

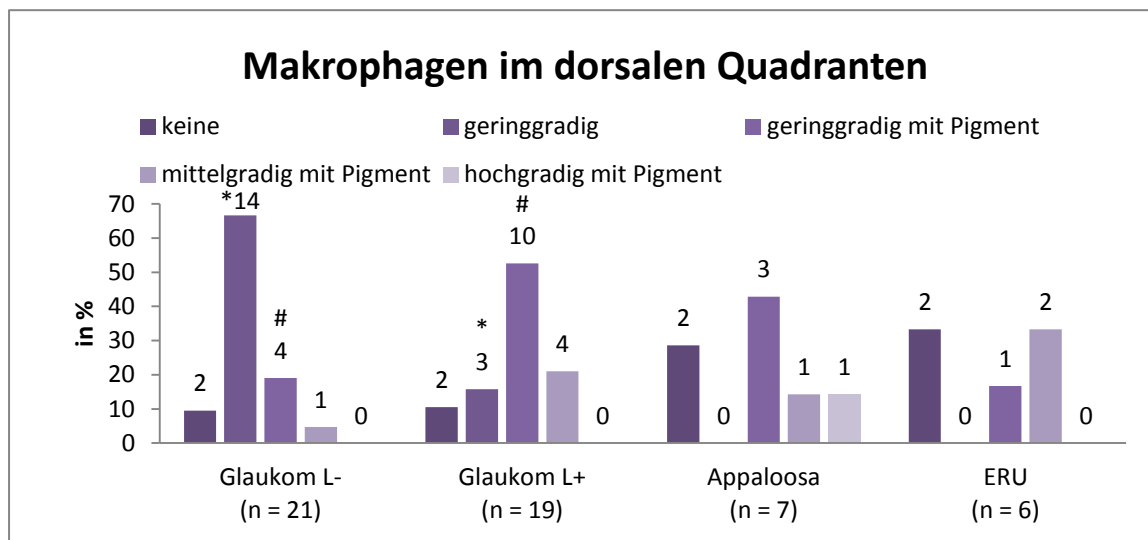


Abbildung 50: Quantifizierung der Makrophagen im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der an Glaukom und ERU erkrankten exstirpierten Augen in %

4.7.1.3. Neutrophile Granulozyten

In der Gruppe ERU wurden keine neutrophilen Granulozyten gefunden. In den anderen Gruppen waren diese Zellen in bis zu 28 % vorhanden

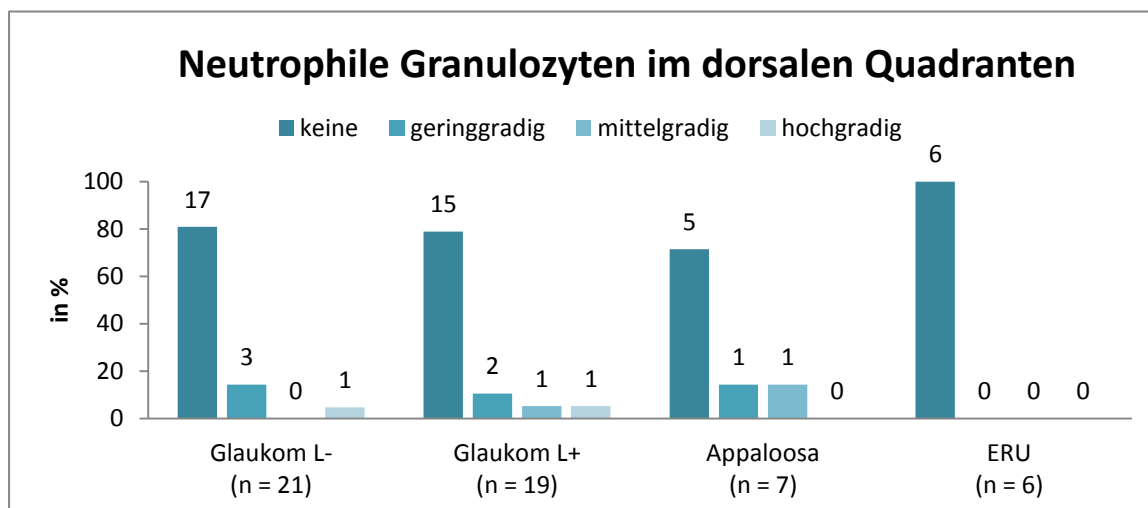


Abbildung 51: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %

4.7.1.4. Plasmazellen

In allen Gruppen gab es Augen, in denen keine Plasmazellen nachgewiesen wurden. Signifikant weniger Plasmazellen sind bei den Appaloosas gegenüber der Gruppe Glaukom L+ vorgekommen ($p^* = 0,006$, $p^\# = 0,039$).

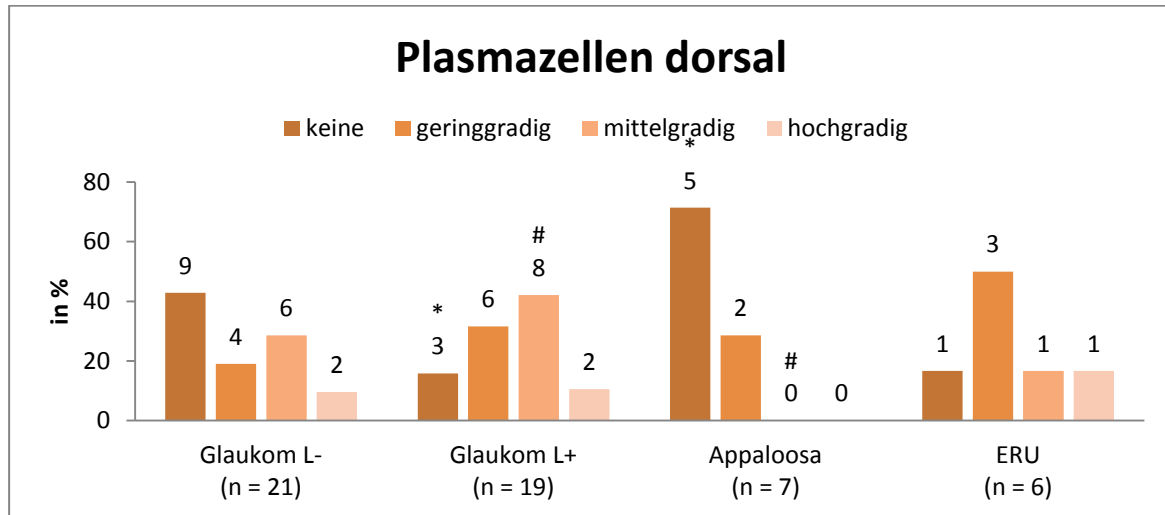


Abbildung 52: Quantifizierung der Plasmazellen im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der an Glaukom und ERU erkrankten extirpierten Augen in %

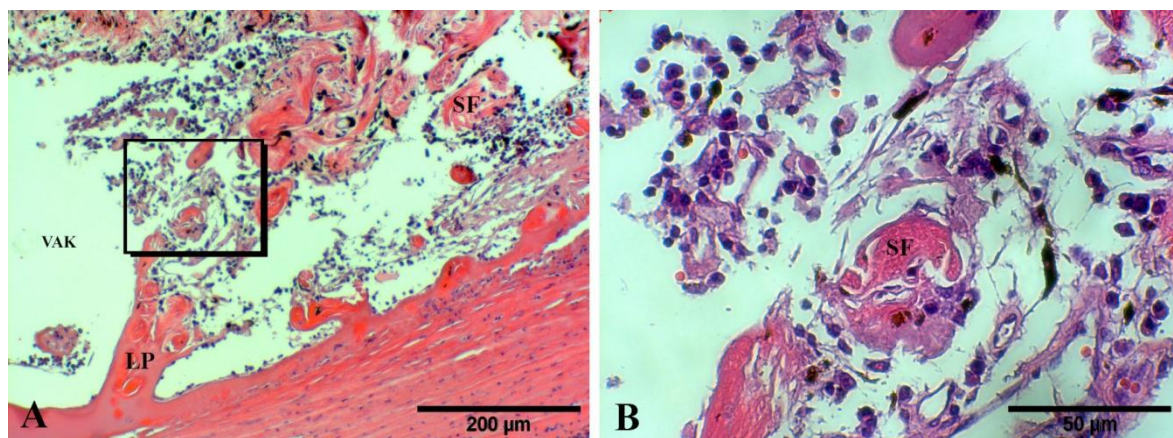


Abbildung 53: Plasmazellen Vorkommen im ventralen Quadranten von Pferd 28,

A: HE, Vor und hinter dem Ligamentum pectinatum (LP) sind diffus Plasmazellen verteilt, vordere Augenkammer (VAK);

B: HE, Plasmazellen in Nähe der Sekundärfasern (SF)

4.7.2. Vorkommen von Zellen im ventralen Quadranten

4.7.2.1. Lymphozyten

Die Gruppe ERU enthielt die meisten Lymphozyten ($p^* = 0,033$, $p^\# = 0,024$). Die wenigsten Lymphozyten konnten bei der Gruppe Glaukom L- nachgewiesen werden. Bei den Appaloosas waren Lymphozyten in geringer Verteilung häufig.

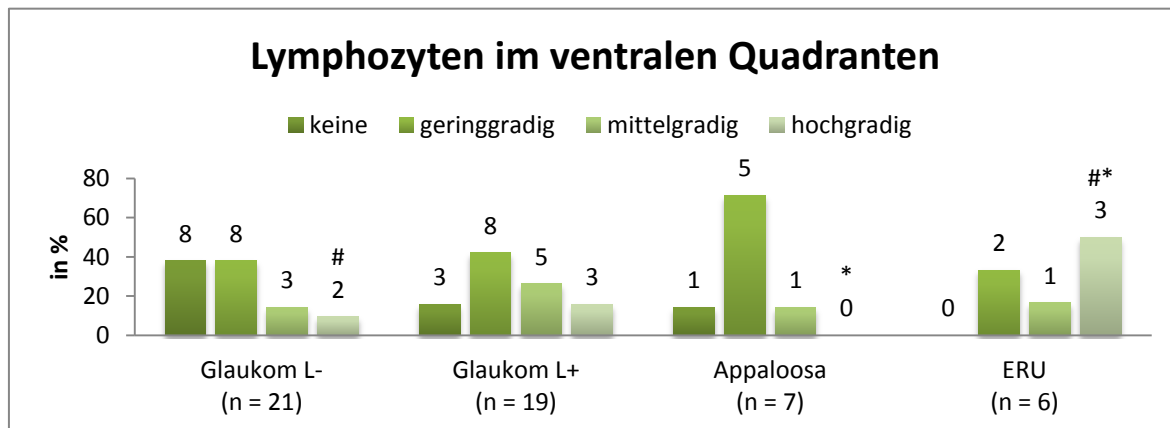


Abbildung 54: Quantifizierung der Lymphozyten im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

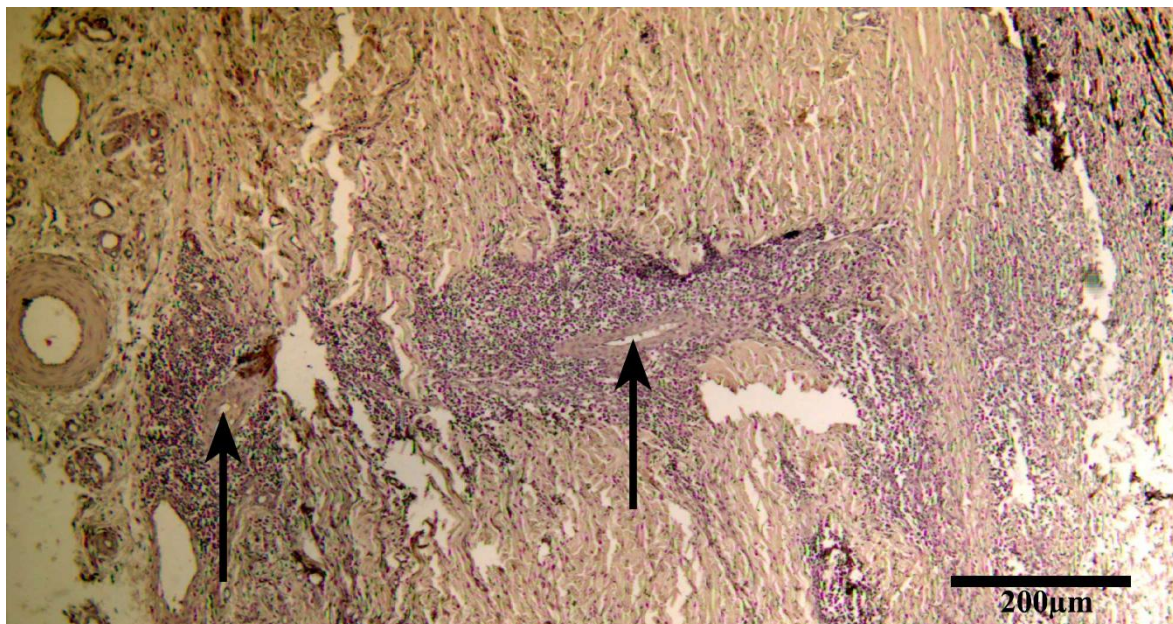


Abbildung 55: HE, Skleraler Abfluss umgeben von Lymphozyten (Pfeile), welche auch den ZS ausfüllen (Vgl. Abbildung 48) in Pferd Nr. 5 im ventralen Quadranten,

4.7.2.2. Makrophagen

In der Gruppe ERU konnten die meisten Makrophagen gefunden werden ($p^* = 0,024$), wobei fünf von sechs Phagozyten Pigment enthielten. In den Augen der Appaloosas waren signifikant weniger Makrophagen, als in der Gruppe Glau-

kom L- vorhanden ($p^{\#} = 0,046$). Diese enthielten wiederum signifikant weniger Makrophagen mit Pigmentfüllung, als die Gruppe Glaukom L+ ($p^{\S} = 0,013$).

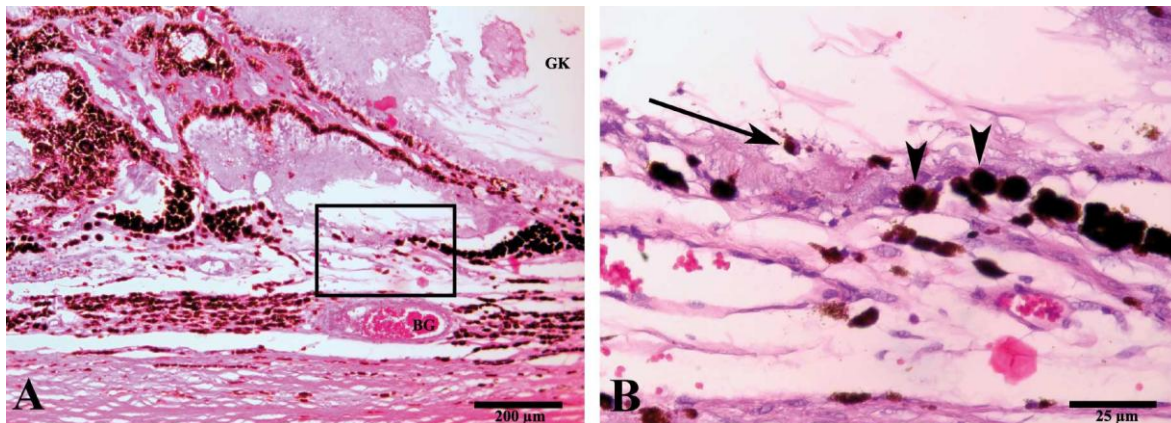


Abbildung 56: Pigmentmakrophagen

A: HE, Ziliarkörper von einem zweimal gelaserten Auge Nr. 27;

B: HE, Pigmentmakrophagen die Pigment phagozytieren (Pfeil) und maximal gefüllt sind (Pfeilspitze)

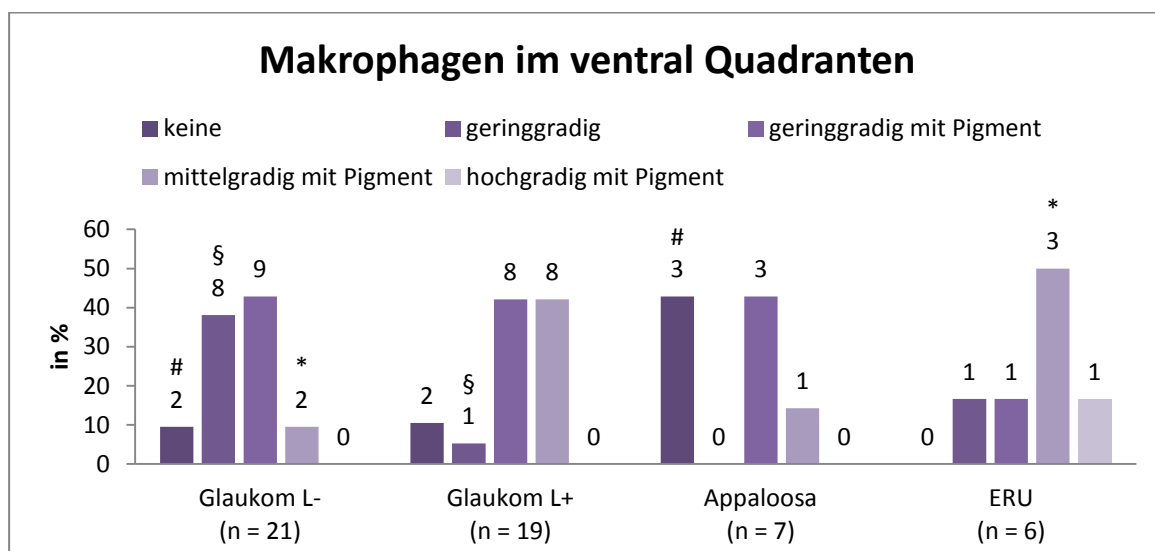


Abbildung 57: Quantifizierung der Makrophagen im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten exstirpierten Augen in %

4.7.2.3. Neutrophile Granulozyten

Der Großteil der erkrankten Augen hatte in bis zu 57 % keine neutrophilen Granulozyten im ventralen Augenabschnitt. Bei den Appaloosas konnten bei drei von sieben Tieren dieser Zelltyp in geringer Menge gefunden werden. Bei den anderen Gruppen wurden neutrophile Granulozyten in bis zu 34 % der Fälle nachgewiesen.

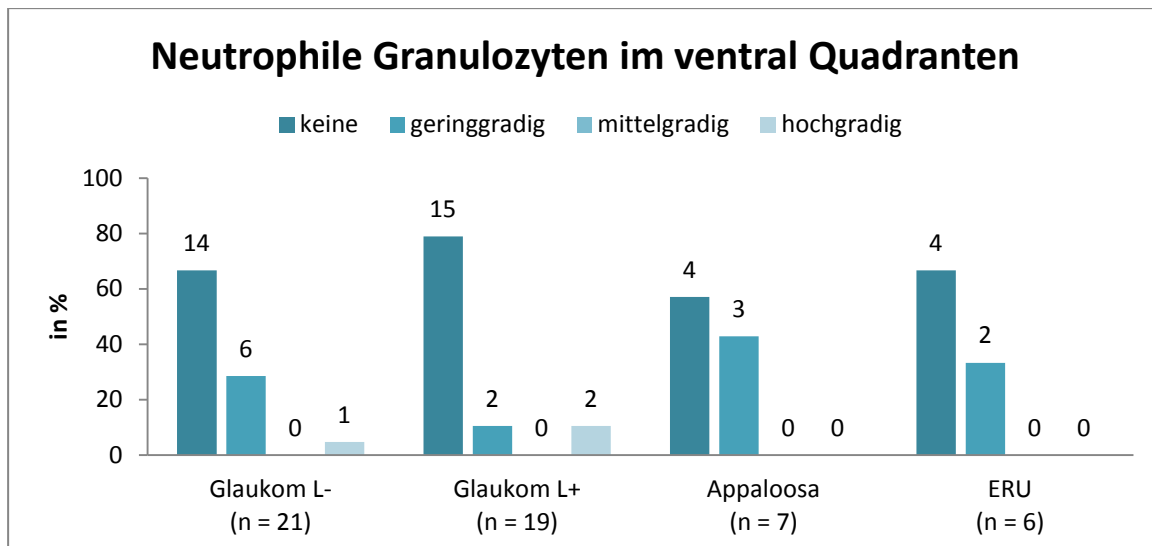


Abbildung 58: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.2.4. Plasmazellen

In allen Gruppen gab es Augen, die keine Plasmazellen im ventralen Quadranten enthielten. Die meisten Plasmazellen, auch in hochgradiger Verteilung, konnten in der Glaukom L+ Gruppe gefunden werden. In der Glaukom L- Gruppe enthielten neun Augen keine Plasmazellen, in sechs Augen waren diese in geringgradiger Menge vorzufinden und in je drei Augen waren diese in mittel- und hochgradiger Verteilung. Bei den Appaloosas konnte bei drei von sieben Tieren eine mittelgradige Verteilung beobachtet werden. In der Gruppe ERU wies die Hälfte der untersuchten Augen keine Plasmazellen auf, von den Verbliebenen hatte ein Auge eine hochgradige Verteilung und zwei Augen eine geringgradige Verteilung von Plasmazellen.

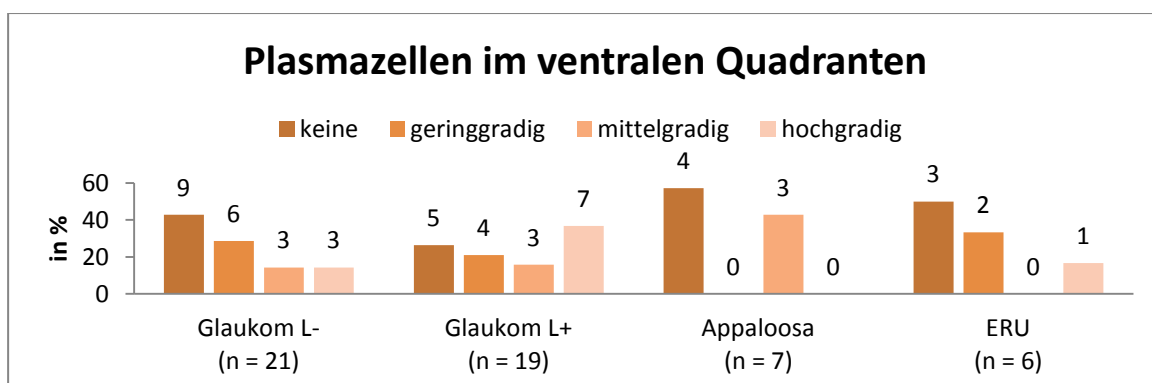


Abbildung 59: Quantifizierung der Plasmazellen im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.3. Vorkommen von Zellen im nasalen Quadranten

4.7.3.1. Lymphozyten

In der Gruppe Appaloosa und ERU enthielten alle Augen Lymphozyten. Bei Letzteren waren signifikant öfter Lymphozyten in mittelgradiger Verteilung im Gegensatz zu den beiden Glaukomgruppen zu finden ($p^{*#} < 0,05$). Von den fünf untersuchten Augen der Rasse Appaloosa wiesen vier Tiere eine geringgradige Verteilung auf. Dasselbe Bild zeigte sich bei der Gruppe Glaukom L+. Zehn von 19 Tieren hatten eine geringgradige Lymphozyteninfiltration. Lediglich bei zwei Individuen waren diese Zellen nicht vorhanden. Bei der Gruppe Glaukom L- konnten in mehr als einem Drittel der Augen keine Lymphozyten nachgewiesen werden. Nur ein Individuum wies eine hochgradige Lymphozytenansammlung auf.

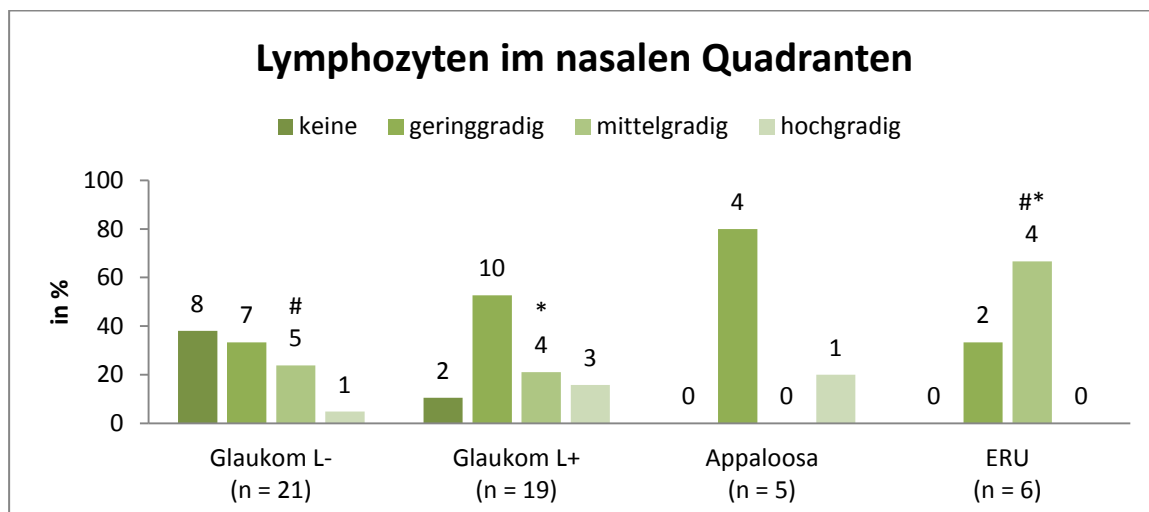


Abbildung 60: Quantifizierung der Lymphozyten im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.3.2. Makrophagen

In allen Gruppen waren Makrophagen vorhanden, in den meisten in geringgradiger Verteilung mit und ohne Pigment. Signifikant häufig kamen Makrophagen mit Pigmentfüllung in der Gruppe Glaukom L+ im Gegensatz zu der Gruppe Glaukom L- vor ($p^{\#} = 0,005$). Ein hochgradiges Vorkommen von Makrophagen, die Pigment enthielten, war in der Gruppe ERU signifikant häufiger zu finden, als in den Glaukomgruppen ($p^* < 0,009$).

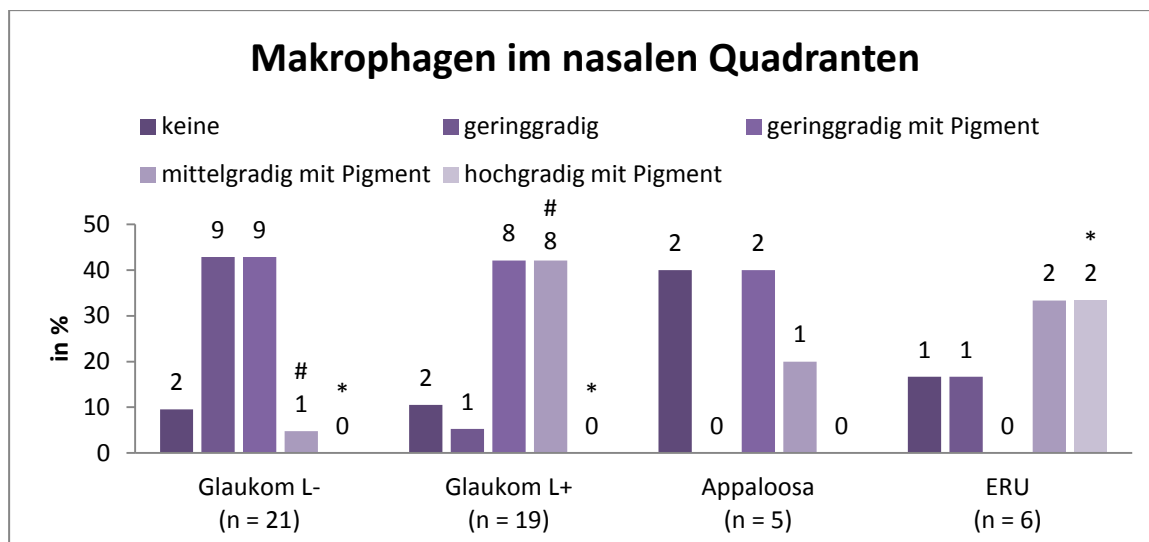


Abbildung 61: Quantifizierung der Makrophagen im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %

4.7.3.3. Neutrophile Granulozyten

Im nasalen Quadranten konnte bei dem Großteil der untersuchten Tiere keine neutrophilen Granulozyten gefunden werden. In jeder Gruppe wies ca. ein Viertel der untersuchten Tiere eine geringgradige Verteilung auf.

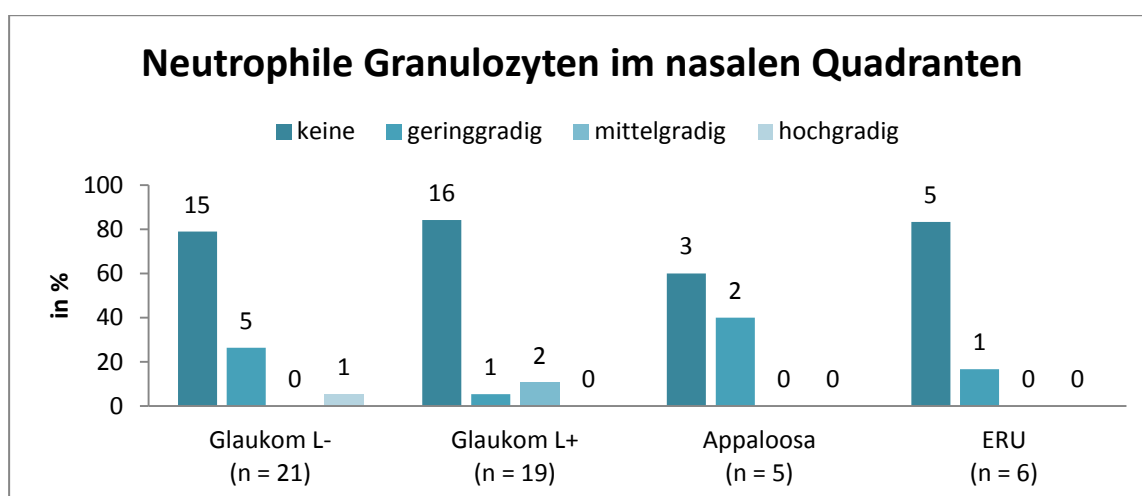


Abbildung 62: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %

4.7.3.4. Plasmazellen

In allen Gruppen gab es Individuen, die keine Plasmazellen aufwiesen. Die Gruppe der Appaloosas war die einzige, in deren untersuchten Präparaten keine Plasmazellen nachgewiesen werden konnten ($p^* < 0,006$). Die meisten Plasmazellen (79 %) waren in der Gruppe Glaukom L+ zu finden, wobei 42 % der Tiere eine mit-

tel- bis hochgradige Verteilung aufwiesen.

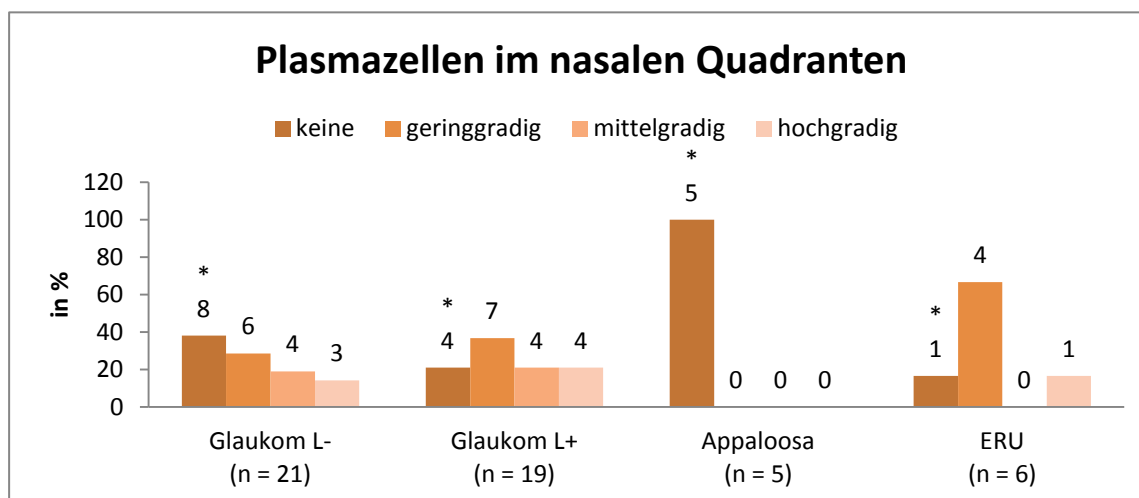


Abbildung 63: Quantifizierung der Plasmazellen im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %

4.7.4. Vorkommen von Zellen im temporalen Quadranten

4.7.4.1. Lymphozyten

In der Gruppe Appaloosa und ERU enthielten alle Augen Lymphozyten, welches signifikant zu der Gruppe Glaukom L+ ist ($p^{*#} < 0,034$). Bei der letztgenannten Gruppe konnten in 53 % der untersuchten Augen keine Lymphozyten gefunden werden. Von den sechs untersuchten Augen der Rasse Appaloosa wiesen fünf Tiere eine geringgradige Verteilung auf, ein Tier hatte eine mittelgradige Verteilung. Bei der Gruppe Glaukom L- war in mehr als der Hälfte der Augen ($n = 13$) eine geringgradige Lymphozytenansammlung zu finden. Ein Individuum wies eine hochgradige Lymphozytenansammlung auf.

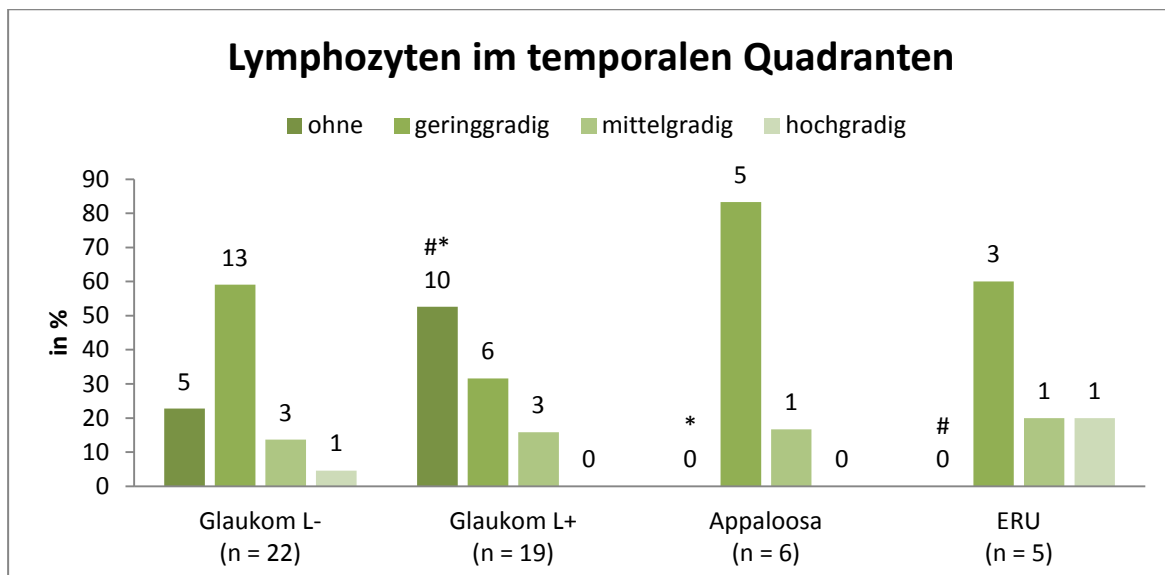


Abbildung 64: Quantifizierung der Lymphozyten im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.4.2. Makrophagen

In allen Gruppen konnten Makrophagen gefunden werden. Bei allen, bis auf die Gruppe Glaukom L-, waren diese bei der Hälfte der Individuen mit Pigment gefüllt. Signifikant mehr Makrophagen mit Pigmentfüllung in geringgradiger Verteilung konnte bei der Gruppe Glaukom L+ im Vergleich zu der Gruppe Glaukom L- gefunden werden ($p^* = 0,001$).

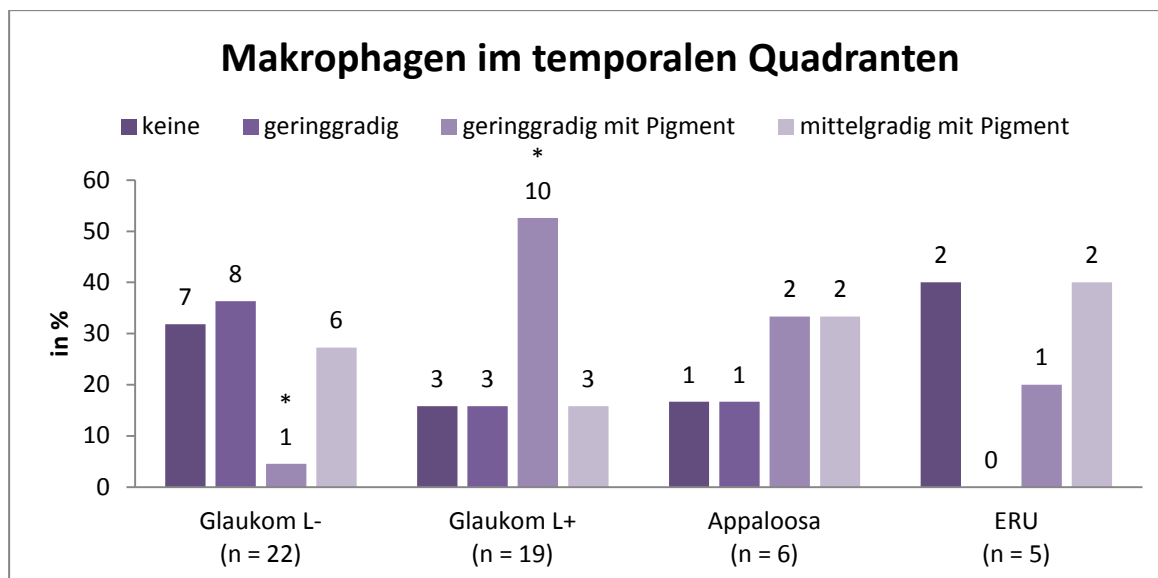


Abbildung 65: Quantifizierung der Makrophagen im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.4.3. Neutrophile Granulozyten

Bei bis zu 59 % der untersuchten Individuen konnten keine neutrophilen Granulozyten gefunden werden. In der Gruppe Glaukom L- hatten mit $p^* = 0,032$ signifikant mehr Tiere eine geringgradige Verteilung ($n = 7$) als in der Gruppe Glaukom L+ ($n = 1$).

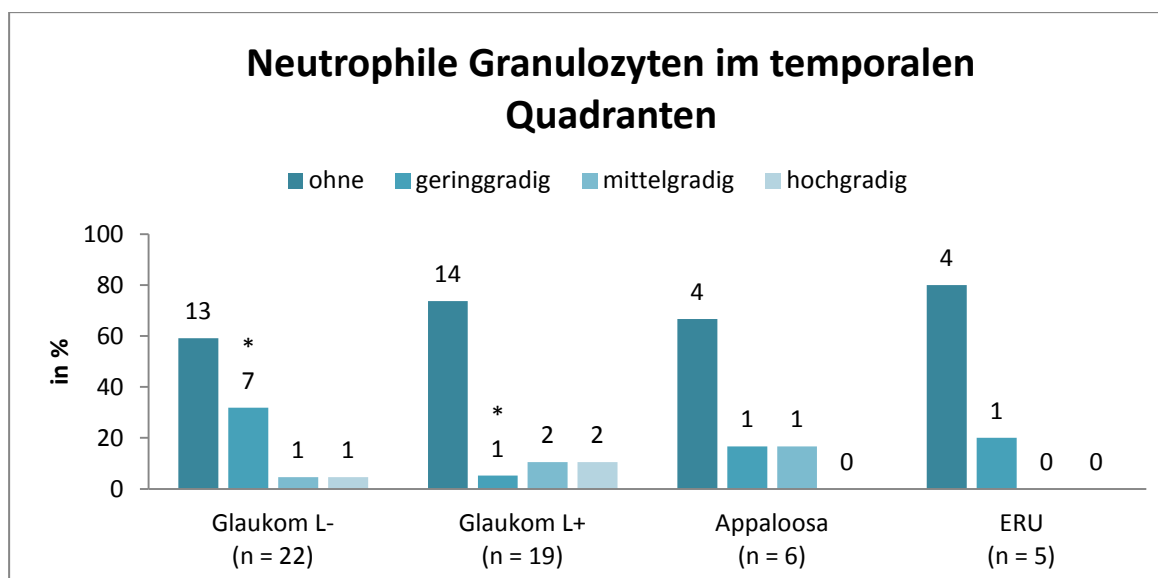


Abbildung 66: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.4.4. Plasmazellen

Die wenigsten Plasmazellen konnten bei den Appaloosas gefunden werden ($p^{*#} < 0,036$). Im Gegensatz hierzu wiesen in der Gruppe Glaukom L+ und ERU viele Tiere, besonders in geringgradiger Verteilung Plasmazellen auf. In der Gruppe Glaukom L- waren in der Hälfte der Präparate keine Plasmazellen vorhanden.

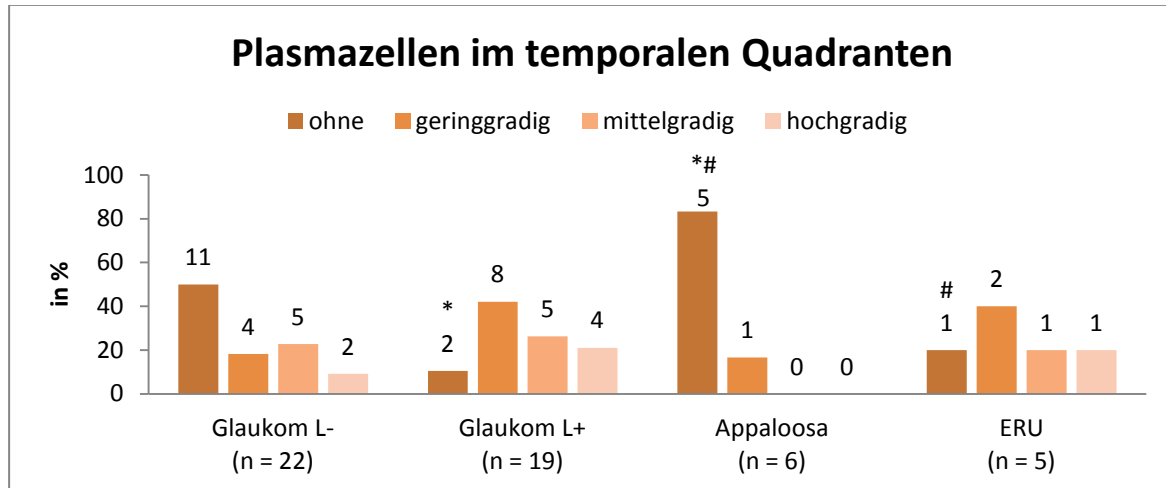


Abbildung 67: Quantifizierung der Plasmazellen im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.7.5. Verteilung von Erythrozyten

Erythrozyten waren in allen Quadranten bei allen Gruppen vorhanden. Signifikant weniger rote Blutzellen konnten in der Gruppe L- im Vergleich zu den restlichen Gruppen dorsal gefunden werden ($p^* < 0,011$). Auch ventral waren signifikant weniger Erythrozyten bei Pferden der Gruppe ERU als bei den Appaloosas ($p^\# < 0,024$) vorhanden. Im temporalen Quadranten waren signifikant weniger Erythrozyten bei der Gruppe Glaukom L- im Vergleich zu der Gruppe ERU. Die meisten Erythrozyten kamen im ventralen Quadranten bei Pferden der Rasse Appaloosa vor.

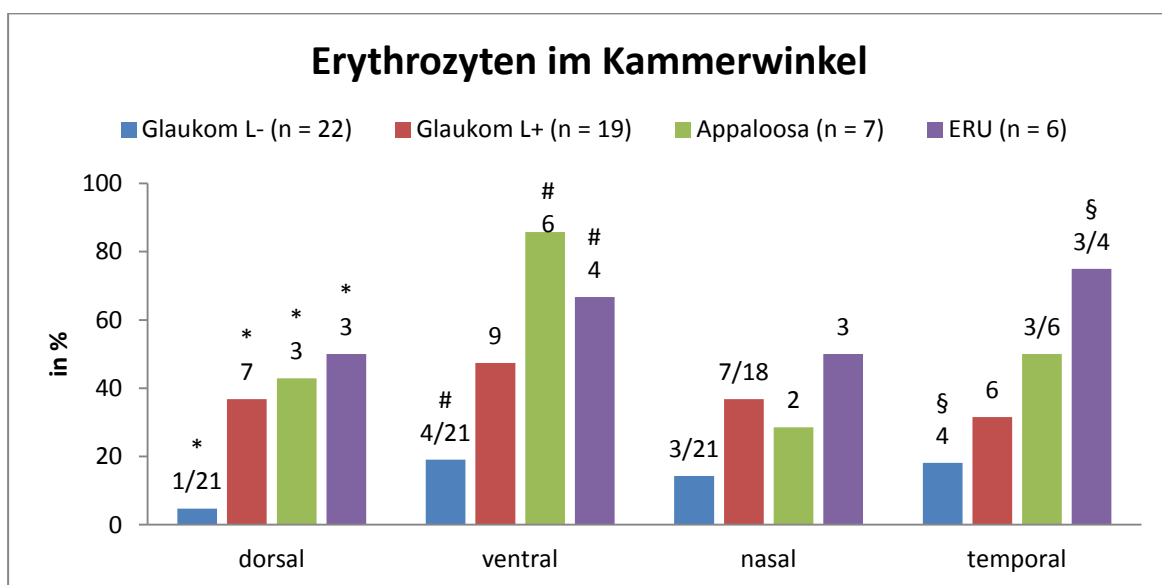


Abbildung 68: Erythrozytenverteilung in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen in %

4.7.6. Verteilung von Siderophagen

Die meisten Siderophagen waren bei den an der ERU erkrankten Augen zu finden. Dies war signifikant im ventralen, nasalen und temporalen Augenabschnitt ($p^{*\S} < 0,037$) gegenüber der Gruppe Glaukom L-. Auch nasal wies die ERU Gruppe signifikant mehr Erythrozyten als die restlichen Gruppen auf ($p^\# < 0,022$).

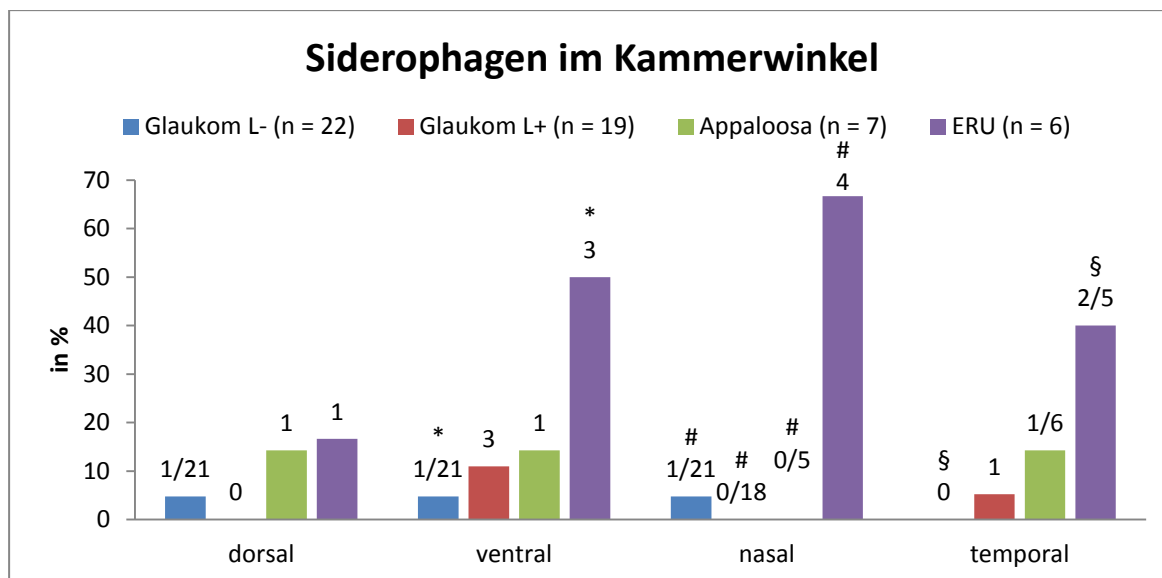


Abbildung 69: Siderophagenverteilung in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %

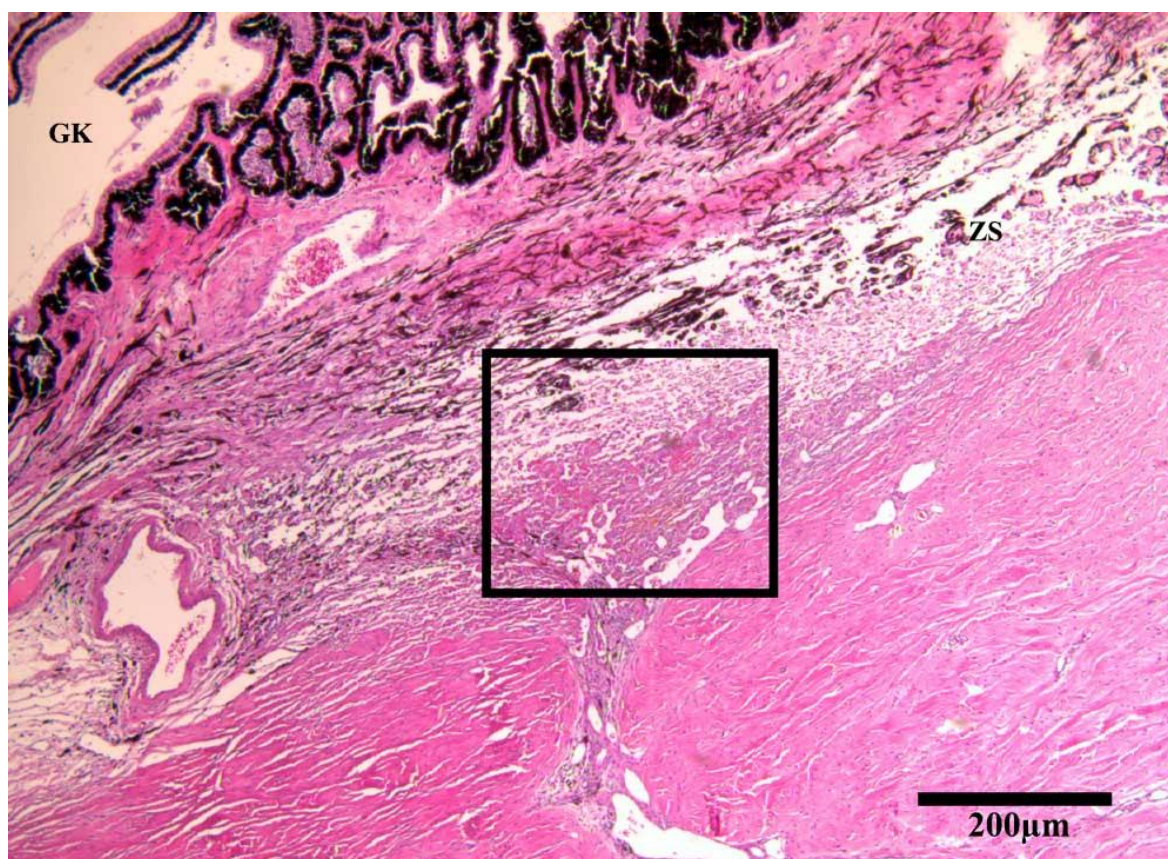


Abbildung 70: Siderophagen im korneoskleralen trabekulären Maschenwerk des dorsalen Ziliarspalts von Pferd Nr. 14, GK : Glaskörper

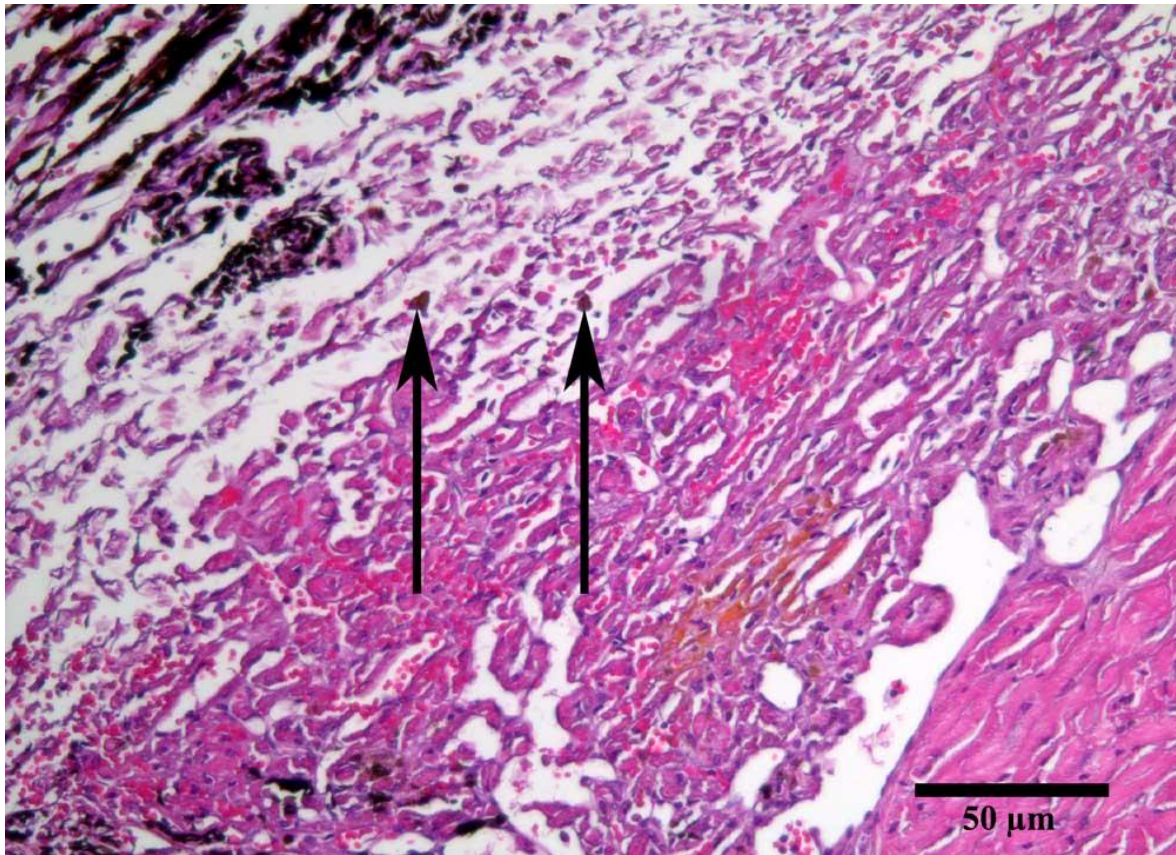


Abbildung 71: HE, vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 71: Siderophagen (Pfeile) im korneosk-leralen trabekulären Maschenwerk

4.8. Amyloid

In Abbildung 72 und 73 soll der Unterschied zwischen der Doppelbrechung des Amyloid (grün) und der Kollagenfasern (weiß) veranschaulicht werden.

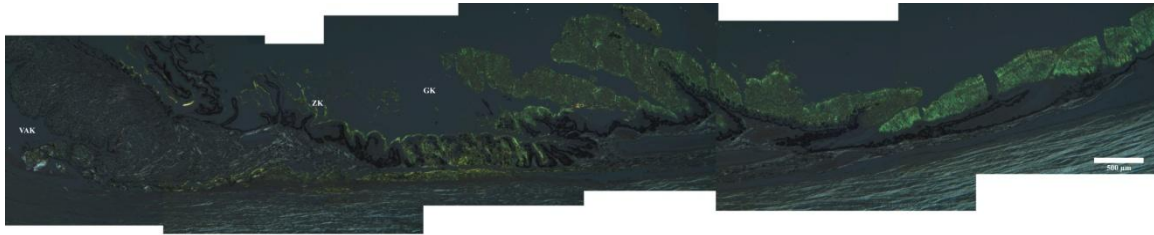


Abbildung 72: SR polarisiert, Amyloid im Ziliarspalt, auf dem Ziliarkörper und der Iris bei Auge Nr. 32 im dorsalen Quadranten, SB: 500 µm

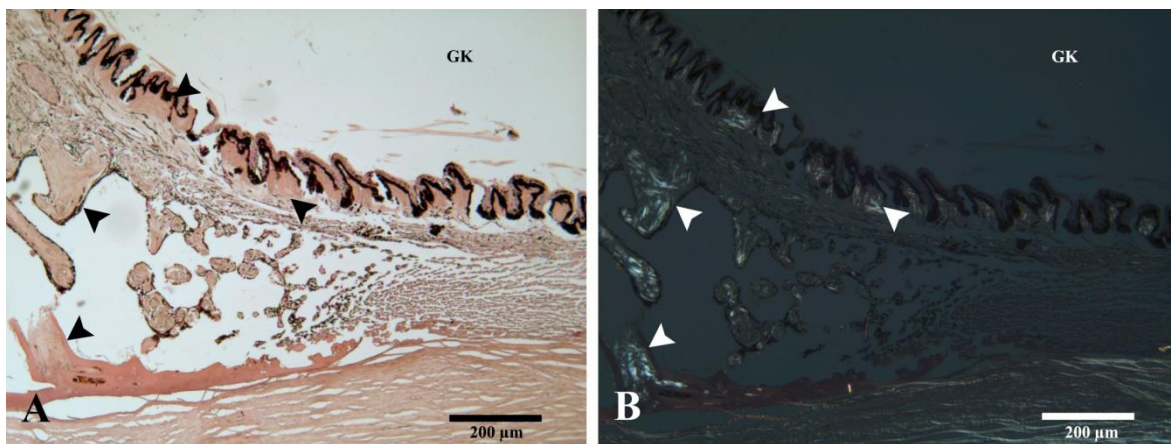


Abbildung 73: SR, Kollagenisierung des Ziliarspalts im Alter

A: SR und B: SR polarisiert: dorsaler Ziliarspalt von Pferd Nr. 59, Pfeilspitzen weisen auf den vermehrten Kollagenanteil hin, welcher nicht polarisiert dem Amyloid ähnelt, jedoch unter Polarisation nur eine weiße Doppelbrechung erzeugt

4.8.1. Amyloid auf dem Ziliarkörper nach Lokalisation

Amyloid war in 49 der 55 erkrankten Augen nachweisbar. Dabei wiesen die Leptospiren positiven Gruppen mehr Amyloid auf, als die negativen Gruppen. 19 von 20 aus der Glaukom L+ Gruppe Amyloidablagerungen auf dem Ziliarkörper mit folgender mittleren Verteilung: dorsal (d) 2, ventral (v) 3, nasal (n) 3 und temporal (t) 3. In der L- Gruppe wiesen 18 von 22 Augen Amyloidablagerungen auf: d: 1, v: 1, n: 2, t: 1. Alle Appaloosas hatten höchstgradige Ablagerungen: d: 2, v: 3, n: 3, t: 3 und an ERU erkrankte Augen hatten ebenfalls mittel – höchstgradige Amyloidablagerungen d: 2, v: 2, n: 3, t: 1. Bei Betrachtung der unterschiedlichen Gradierung in der dorsalen Lokalisation waren im Gegensatz zu den anderen Lokalisationen in allen Gruppen Augen ohne Amyloidablagerung vorhanden. Dies trat signifikant häufiger bei der Glaukom L- Gruppe auf, als bei der Glaukom L+ Gruppe

($p^* = 0,006$). Insgesamt konnte bei allen Augen im dorsalen Quadranten weniger Amyloid gefunden werden, als in den anderen Quadranten.

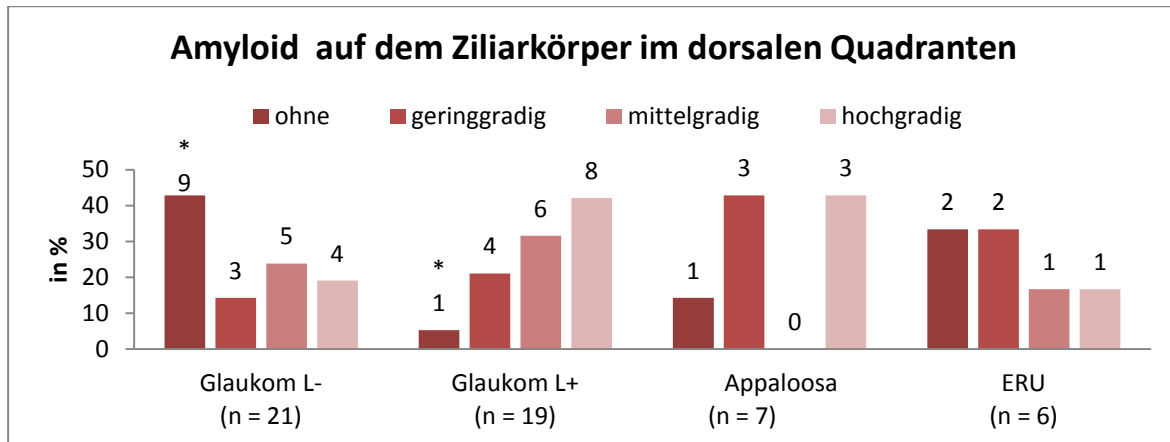


Abbildung 74: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im dorsalen Quadranten von histologischen Präparaten in Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %

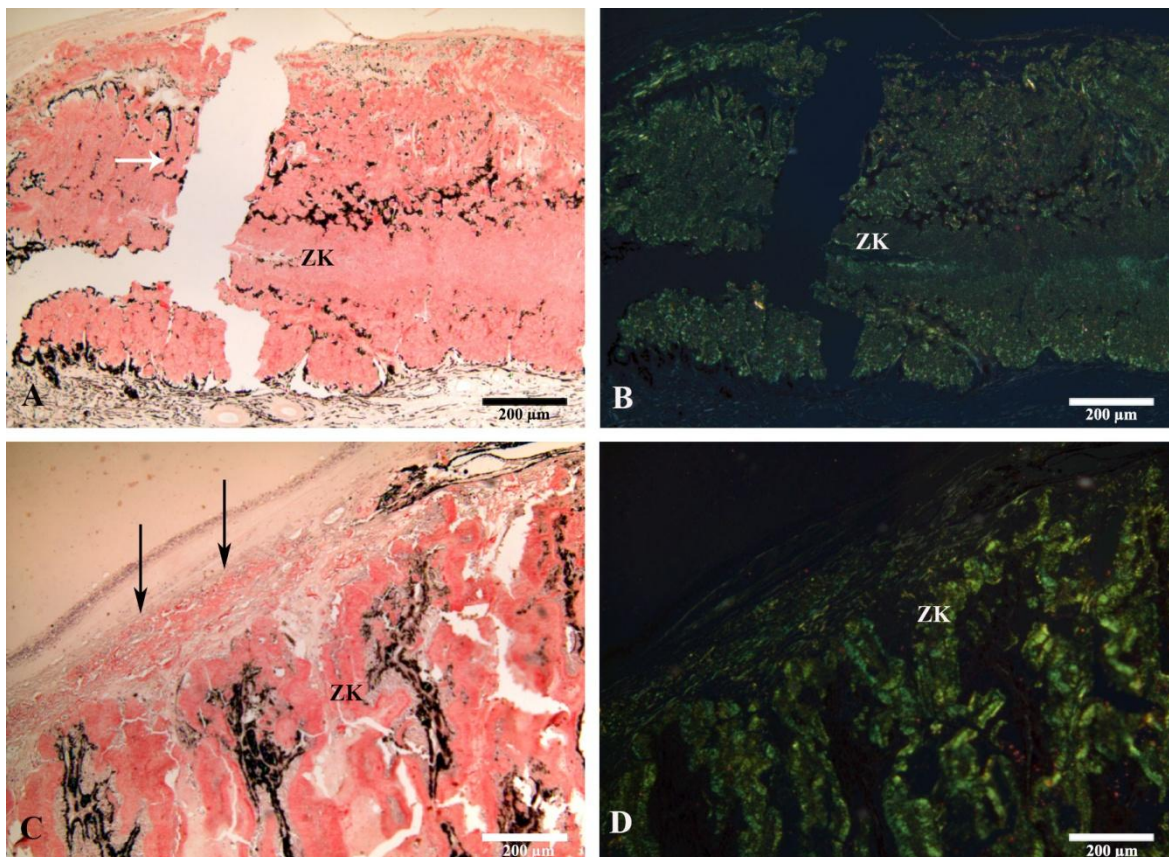


Abbildung 75: Amyloidablagerung auf dem Ziliarkörper,

A: SR und B: SR polarisiert: Ziliarkörper von Auge Nr. 48 im dorsalen Quadranten, Pfeil zeigt auf Reste des Pigmentepithels;

C: SR und D: SR polarisiert: Ziliarkörper von Pferd Nr. 44 im ventralen Quadranten, Pfeile zeigen auf die gebildete Membran zwischen Linse und Ziliarkörper

Auffällig ist die konzentrierte und hochgradige Amyloidablagerung in den Gruppen Glaukom L+ und Appaloosa ($p^* = 0,006$; $p^\# = 0,01$) im ventralen Quadranten. So gibt es in der Gruppe L- sieben Pferde ohne jedwede Amyloidablagerung, während in der L+ und Appaloosa Gruppe ausnahmslos alle Tiere Amyloidablagerungen aufwiesen ($p^\S = 0,006$). Bei den Augen der Gruppe ERU konnten alle Gradierungsformen gleich verteilt gefunden werden.

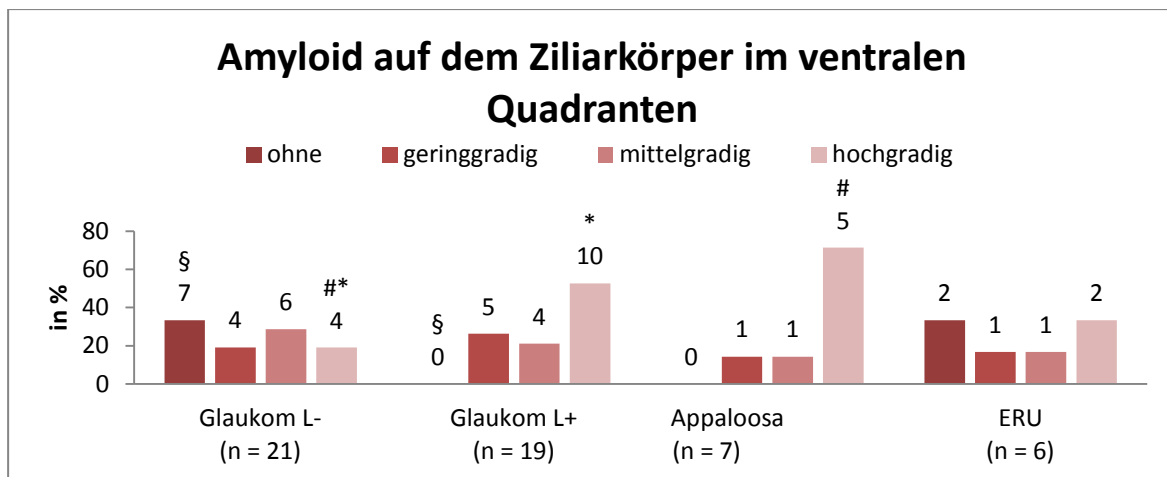


Abbildung 76: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im ventralen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

Die Amyloidablagerung ist im nasalen Quadranten bei allen Gruppen auffallend im hochgradigen Bereich angereichert. In der Gruppe der Glaukom L- konnte im Gegensatz zu der Glaukom L+ und Appaloosa Gruppe in sieben Augen kein Amyloid gefunden werden ($p^* = 0,004$).

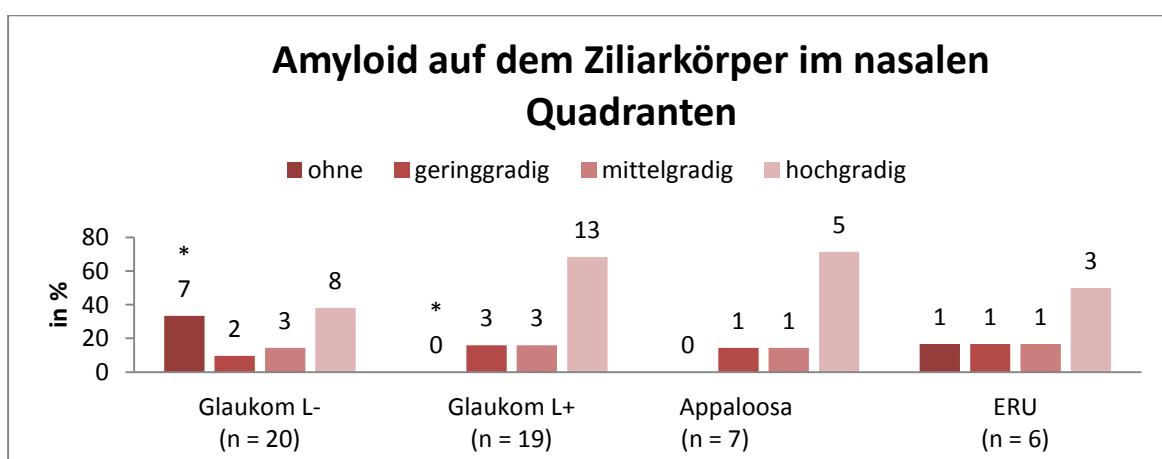


Abbildung 77: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im nasalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

Wie in den anderen Quadranten konnte auch im temporalen Quadranten bei der Glaukom L- Gruppe in acht Augen keine Amyloidablagerungen gefunden werden ($p^* = 0,003$). In der Gruppe L+ und Appaloosa wiesen alle untersuchten Augen Amyloidablagerungen auf, wobei die Konzentration der Ablagerung im hochgradigen Bereich lag. Pferde die an der ERU erkrankt waren, hatten sowohl keine, als auch hochgradige Ablagerungen ($p^\# = 0,024$).

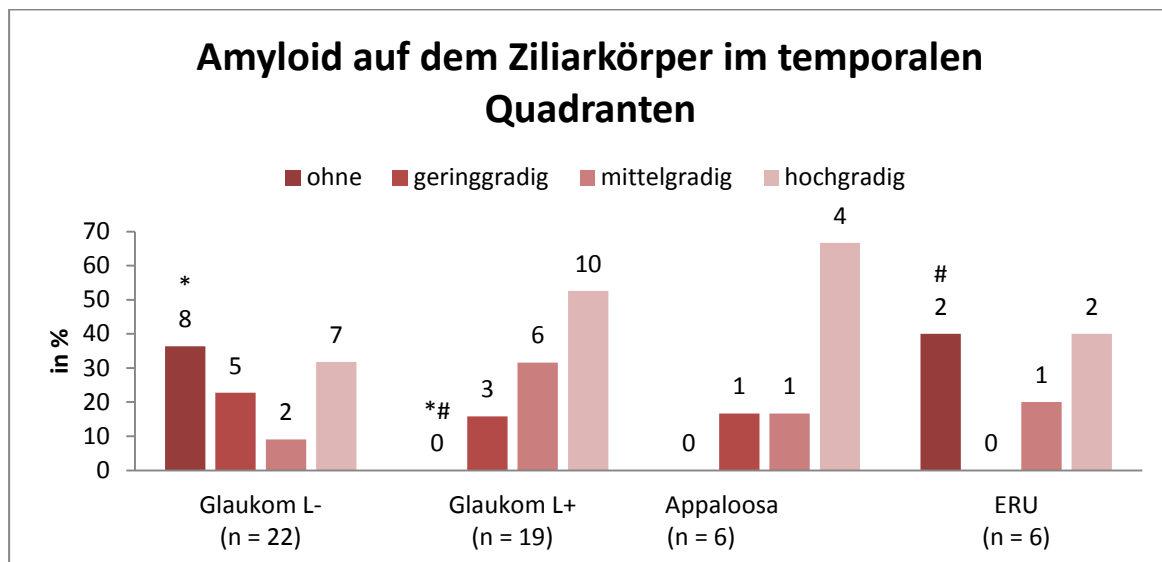


Abbildung 78: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im temporalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.8.2. Amyloid im Ziliarspalt nach Lokalisation

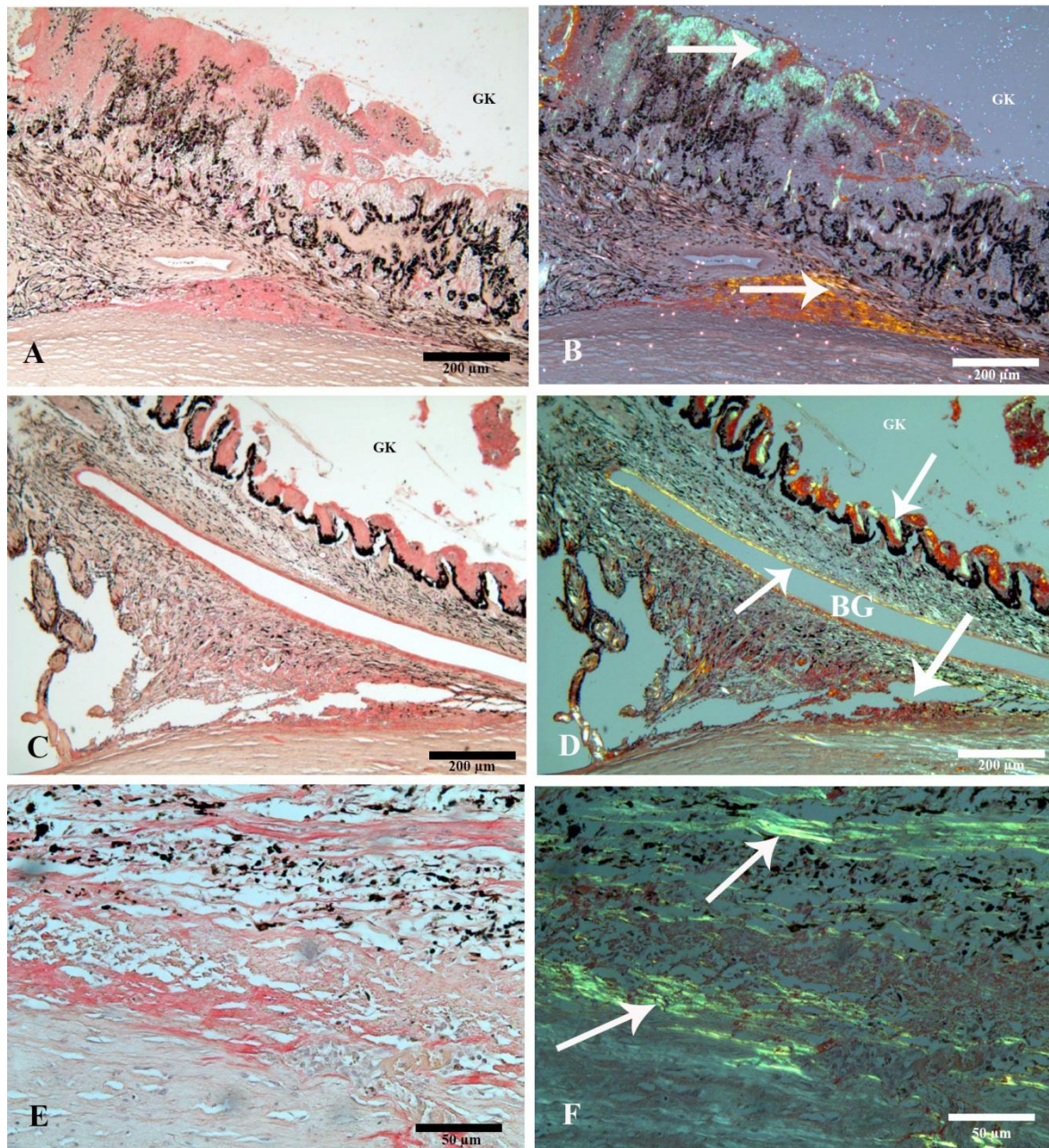


Abbildung 79: Amyloidvorkommen auf dem Ziliarkörper und im Ziliarspalt;

A: SR und **B:** SR polarisiert: Kollabierter und mit Amyloid (Pfeile) verklebter Ziliarspalt von Pferd Nr. 4 im temporalen Augenwinkel;

C: SR und **D:** SR polarisiert: Semioffener Ziliarspalt von Pferd Nr. 17, Pfeile zeigen auf die Amyloidablagerungen, u.a. in den Wänden der Blutgefäße (BG), beachte dieses Pferd wurde dreimal gelasert und zeigt wenig Pigmentdispersion im temporalen Ziliarspalt;

E: SR und **F:** SR polarisiert: Uveale trabekuläre Maschenwerk mit Pigmentdispersion und Amyloidablagerungen (Pfeile) im temporalen Augenwinkel von Pferd Nr. 1;

Amyloid war in 42 der 55 erkrankten Augen im Ziliarspalt nachweisbar. Dabei wiesen die Leptospiren positiven Gruppen mehr Amyloid auf, als die negativen Gruppen. 19 von 20 aus der Glaukom L+ Gruppe hatten Amyloidablagerungen im Ziliarspalt mit folgender mittleren Verteilung: dorsal (d) 3, ventral (v) 3, nasal (n) 3 und temporal (t) 3. In der L- Gruppe wiesen 17 von 22 Augen Amyloidablagerungen auf: d: 2, v: 2, n: 2, t: 2. Die Appaloosas hatten im Gegensatz zum Ziliarkörper im Ziliarspalt kaum Amyloidablagerungen. Bei den am Glaukom erkrankten wiesen 2 von 5 Ablagerungen im Ziliarspalt auf, aber auch die zwei Augen ohne erhöhten Augeninnendruck waren von Amyloidablagerungen im Ziliarspalt betroffen: d: 0, v:1, n: 0, t: 0 und in an ERU erkrankte Augen hatten zwei von sechs ebenfalls nur geringste Mengen Amyloidablagerungen d: 0, v: 1, n: 0, t: 0. Zusammenfassend waren in allen Gruppen Augen dabei, die kein Amyloid im Ziliarspalt des dorsalen Quadranten hatten. Dies war signifikant häufiger der Fall bei den Rassepferden Appaloosa ($p^* = 0,0002$) und bei den Pferden die an der ERU erkrankt waren ($p^\# = 0,001$). Auch wiesen diese Gruppen keine hochgradigen Ablagerungen auf, welches entscheidend gegenüber der Gruppe Glaukom L+ ist ($p^\S = 0,02$, $p^+ = 0,01$). In letztgenannter Gruppe konnte das meiste Amyloid gefunden werden.

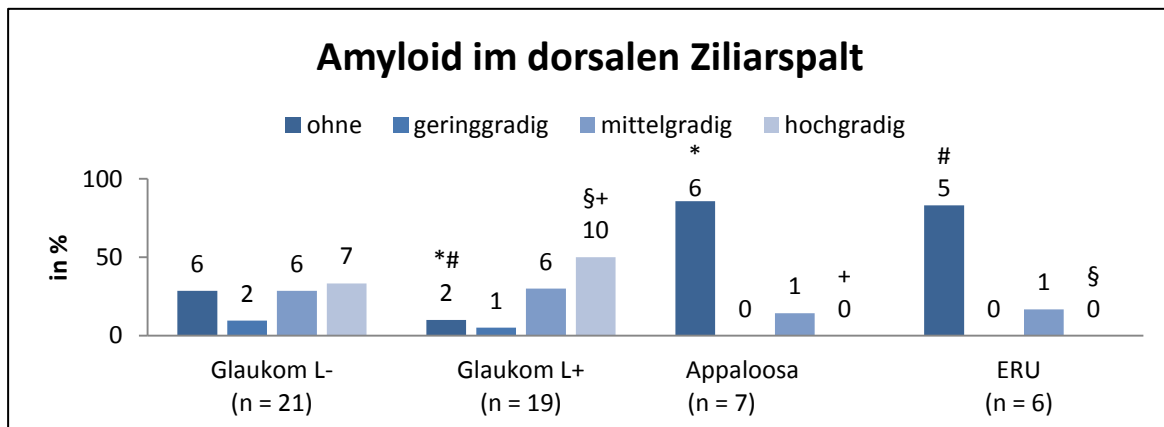


Abbildung 80: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im dorsalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

In allen Gruppen waren Augen, die keine Amyloidablagerungen im ventralen Ziliarspalt hatten. Signifikant häufiger konnten Ablagerungen in der Gruppe Glaukom L+ gefunden werden, bei der nur ein Tier keine aufwies ($p^\S = 0,001$, $p^\& = 0,018$). Die Gruppen der am Glaukom erkrankten Tiere hatten signifikant mehr hochgradige Ablagerungen, als Tiere, die an der ERU erkrankt waren ($p^+ = 0,05$, $p^\# = 0,007$). Auch im Vergleich zu den Rassepferden Appaloosa konnte in der Gruppe Glau-

kom L+ signifikant häufiger hochgradiges Amyloidvorkommen gefunden werden ($p^* = 0,016$).

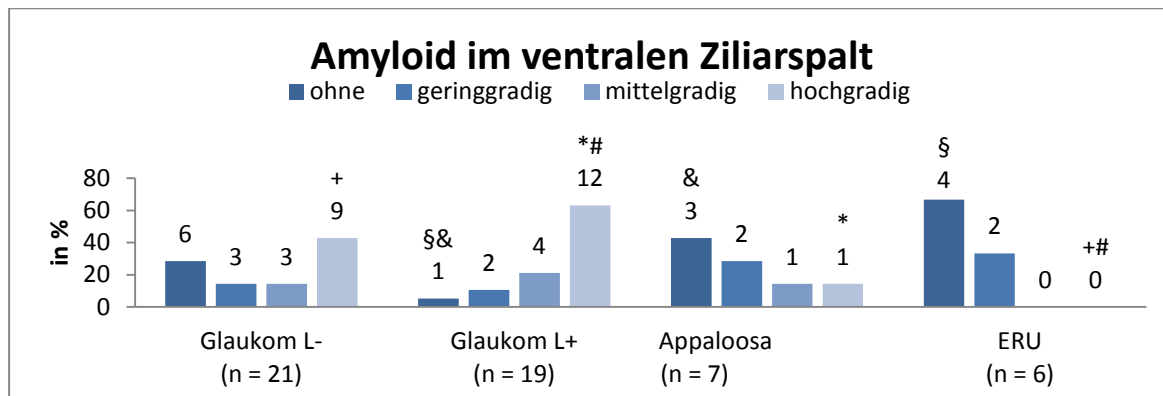


Abbildung 81: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im ventralen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

Im nasalen Quadranten gab es in allen Gruppen Pferde, die kein Amyloid im Ziliarspalt hatten. Auffallend war, dass alle Tiere, die an der ERU erkrankt waren keine Ablagerungen aufwiesen ($p^* = 0,001$). Auch die Rassepferde Appaloosa hatten signifikant weniger Amyloidablagerungen, als Pferde der Gruppe Glaukom L+ ($p^{\&} = 0,013$). Die meisten Ablagerungen konnten bei den am Glaukom erkrankten Tieren gefunden werden, welches einen wesentlichen Unterschied zu den ERU erkrankten Tieren war ($p^{\$} = 0,033$; $p^{\#} = 0,013$).

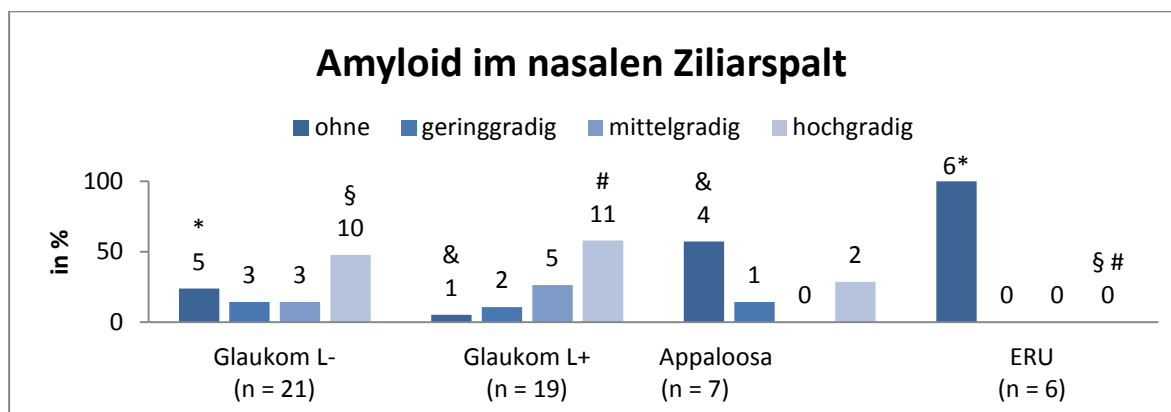


Abbildung 82: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im nasalen Quadranten von histologischen Präparaten in exstirpierten Augen in %

In allen Gruppen gab es Augen, bei denen kein Amyloid gefunden werden konnte, dies war signifikant häufiger der Fall bei Pferden, die an der ERU erkrankt waren ($p^* = 0,001$) und Pferden die zu der Rasse Appaloosa gehören ($p^{\$} = 0,005$), als bei den Tieren der Gruppe Glaukom L+. Das meiste Amyloid konnte in der letztgenannten Gruppe gefunden werden ($p^{\#} = 0,013$).

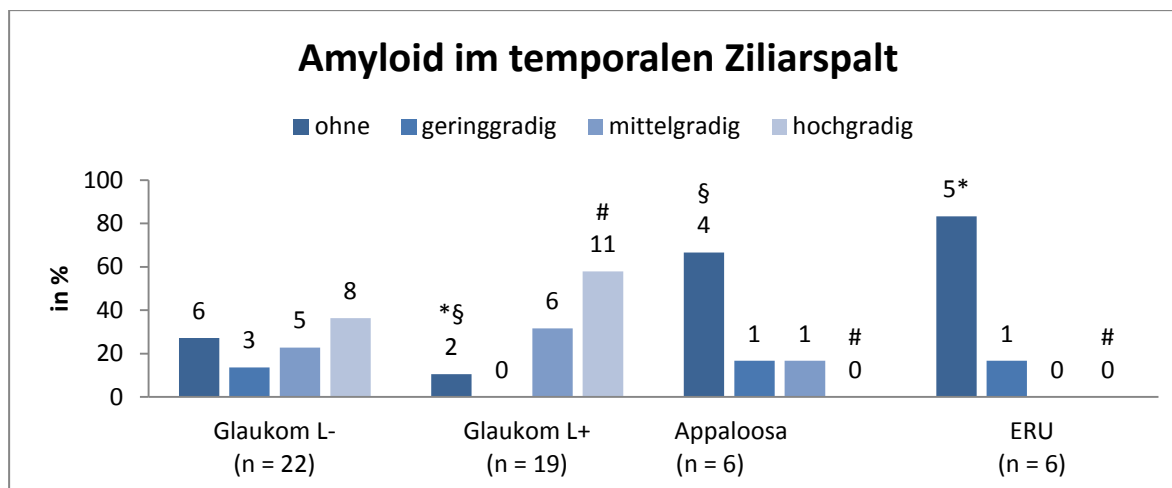


Abbildung 83: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im temporalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %

4.8.3. Amyloid in Gefäßwänden, entlang des Limbus, vor dem Ligamentum pectinatum und entlang der Iris

In der Gruppe ERU konnte nur bei einem Tier entlang der **Gefäßwände** Amyloid im temporalen Präparat gefunden werden. An allen anderen Lokalisationen wiesen Tiere dieser Gruppe keine Ablagerungen auf, welches entscheidend zu der Gruppe Glaukom L+ im ventralen ($p^{\#} = 0,027$) und nasalen ($p^{\S} = 0,01$) Quadranten war. Signifikant weniger Ablagerungen konnten auch bei den Appaloosas im nasalen Quadranten gegenüber der Gruppe Glaukom L+ gefunden werden ($p^* = 0,037$). Die meisten Ablagerungen entlang der Gefäßwände wies die Gruppe Glaukom L+ auf.

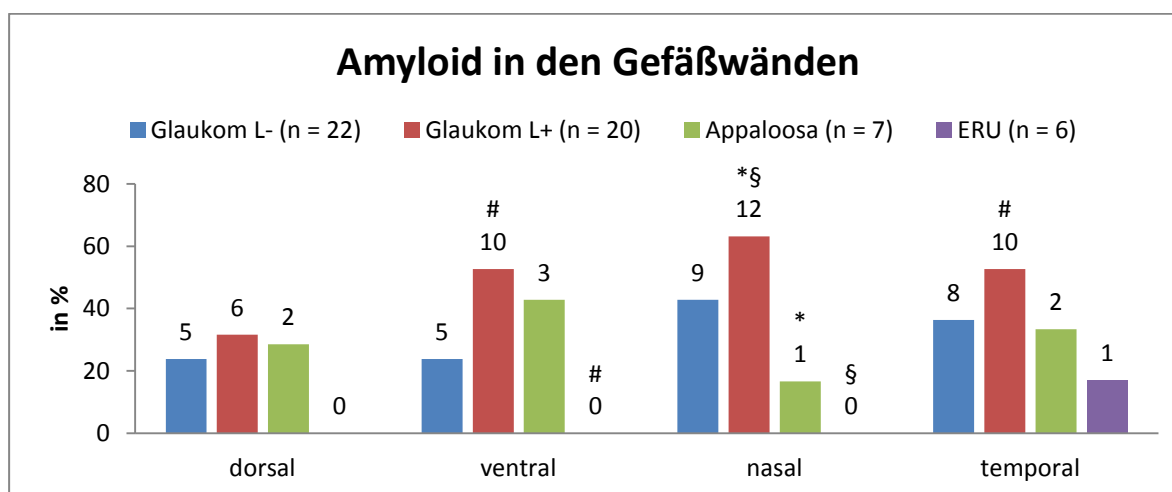


Abbildung 84: Amyloidvorkommen in den abführenden Gefäßen in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen in %

Entlang des **Limbus** konnte bei allen Gruppen Amyloid gefunden werden. Dies war jedoch im Vergleich zu den anderen Gruppen entschieden häufiger der Fall bei den Appaloosas. Im dorsalen Quadranten war das Vorkommen signifikant ($p^* = 0,024$) gegenüber der Gruppe Glaukom L+ und im temporalen Quadranten gegenüber der Gruppe Glaukom L- ($p^\# = 0,018$).

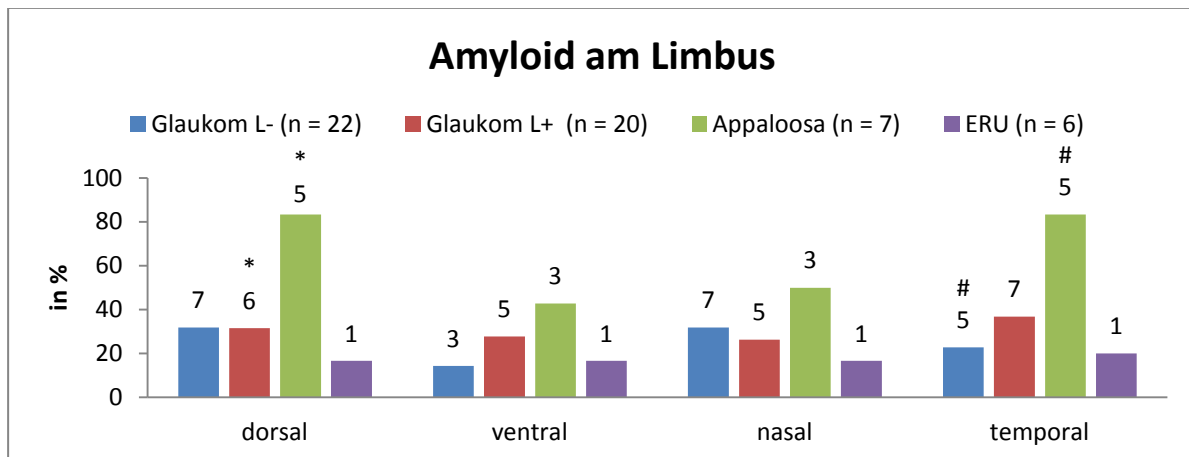


Abbildung 85: Amyloidvorkommen entlang des Limbus in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %

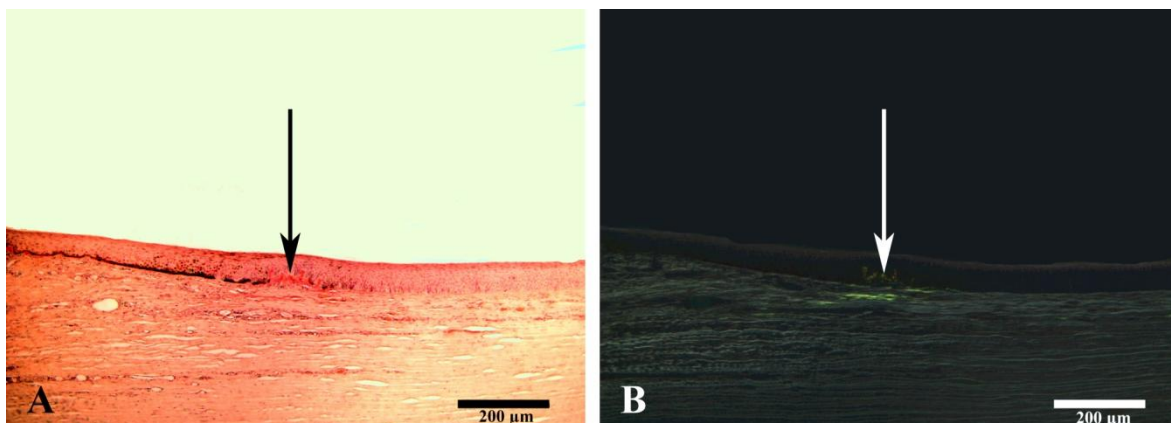


Abbildung 86: Amyloidablagerung im Bereich des Limbus,

A: SR und B: SR polarisiert: Amyloid (weißer Pfeil) im ventralen Hornhautepithel bei Auge Nr. 13

Entlang der **Iris** konnte bei den an der ERU erkrankten Augen kein Amyloid gefunden werden. Dies war im dorsalen und ventralen Quadranten maßgeblich gegenüber den Gruppen Glaukom ($p^{S*} < 0,003$) und im nasalen und temporalen Quadranten gegenüber der Gruppe Glaukom L+ und Appaloosa ($p^{+ \&} < 0,026$). Entlang der Iris waren auffallend weniger häufig Ablagerungen bei der Gruppe Glaukom L- festzustellen.

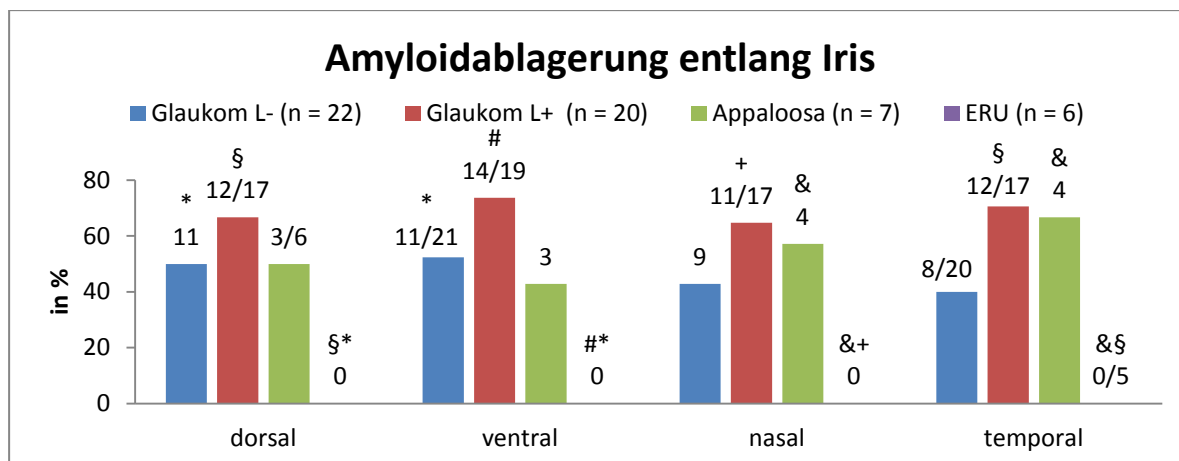


Abbildung 87: Amyloidvorkommen entlang der Iris in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %

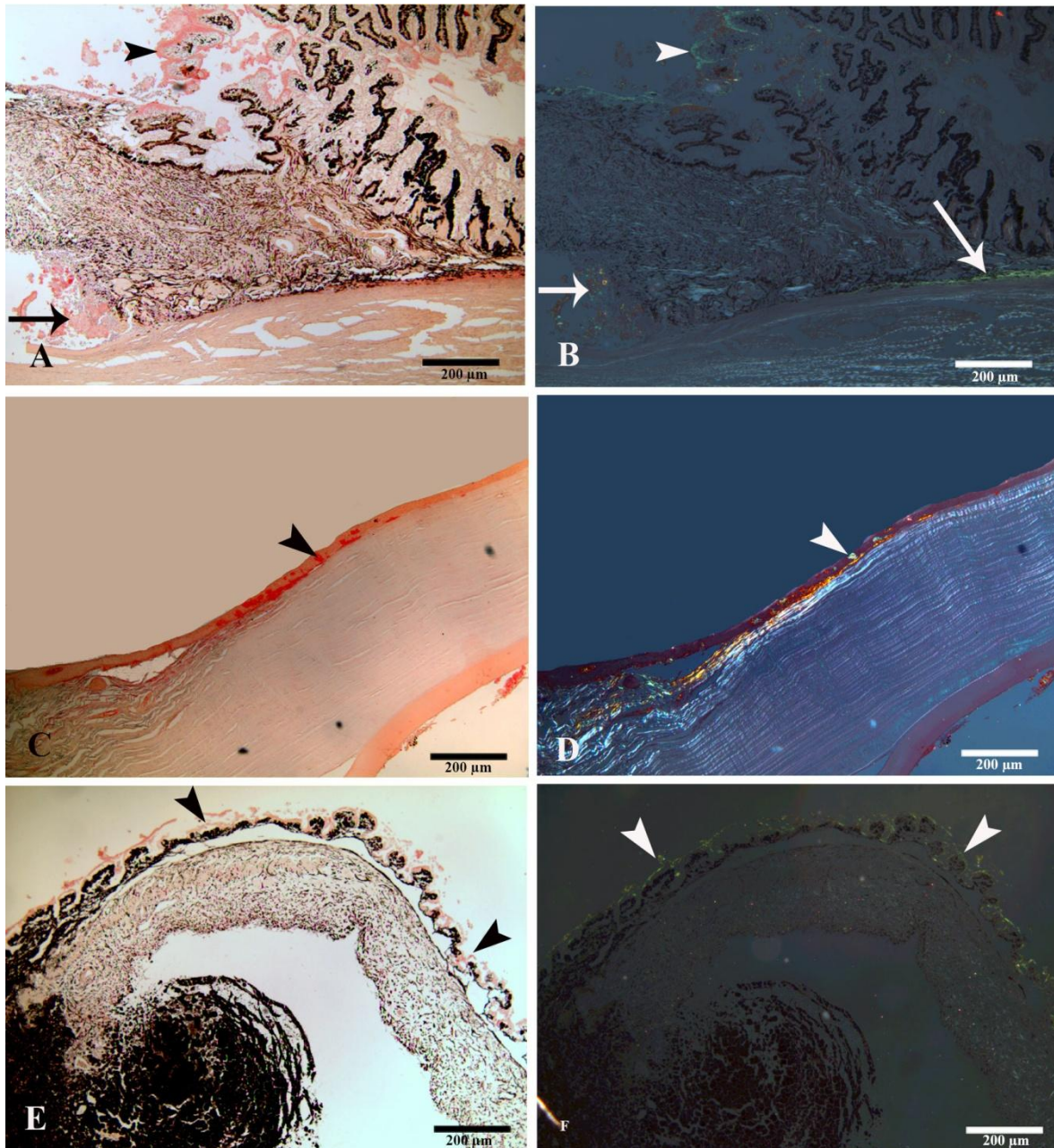


Abbildung 88: Amyloidablagerung innerhalb des Auges,

A: SR und B: SR polarisiert, dorsalen Ziliarspalt von Pferd Nr. 4 mit Amyloidablagerungen vor dem Ligamentum pectinatum, im Ziliarspalt (weißer Pfeil) und auf dem Ziliarkörper;

C: SR und D: SR polarisiert, Hornhaut von Auge Nr. 48 im ventralen Quadranten mit Amyloidablagerung entlang des Limbus (Pfeilspitze;

E: SR und F: SR polarisiert, Amyloidablagerung entlang der Iris und des Traubenkorns bei Pferd Nr. 10 im dorsalen Augenabschnitt

Amyloid konnte vor dem Ligamentum pectinatum bei keinem an ERU erkrankten Auge gefunden werden. Wenige Ablagerungen waren auch in der Gruppe Glaukom L- zu finden, wobei das meiste Amyloid im ventralen Bereich nachgewiesen werden konnte. Im nasalen und temporalen Kammerwinkel hatten nur Tiere aus den Gruppe Glaukom Ablagerungen. Bei Appaloosas war das Protein lediglich im ventralen und dorsalen Bereich zu finden. Die meisten Ablagerungen wies die Gruppe Glaukom L+ auf. Hier konnten im ventralen und dorsalen Bereich signifikant mehr Amyloidablagerungen gegenüber der Gruppe Glaukom L- gefunden werden ($p^{* \#} < 0,032$).

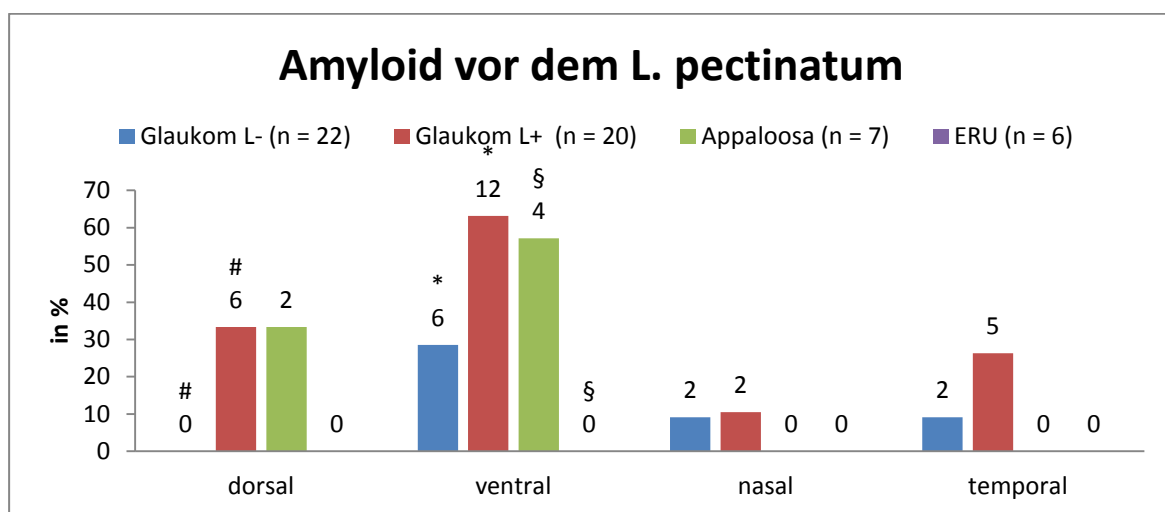


Abbildung 89: Amyloid vor dem Ligamentum pectinatum in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %

4.9. Immunhistologische Auswertung

Die in Tabelle 9 untersuchten Pferdeaugen wurden alle auf Amyloid A positiv im Bereich des Ziliarkörpers und des Kammerwinkels getestet. In allen fünf selektierte Augen erfolgte auch ein positiver Amyloid L Nachweis.

Tabelle 9: Amyloidtypisierung in ausgewählten Augen

(n.e. = Untersuchung nicht erfolgt; + = Amyloid nachweisbar)

Pferdeauge Nr.	Amyloid L Nachweis am ZK und im ZS	Amyloid A Nachweis am ZK und im ZS
4	+	+
7	n.e.	+
9	n.e.	+
13	+	+
16	+	+
18	+	+
19	n.e.	+
24	n.e.	+
38	n.e.	+
41	+	+
44	n.e.	+
47	n.e.	+
49	n.e.	+

5. Diskussion

Im Vordergrund dieser Arbeit stand die histologische Untersuchung des Kammerwinkels von 47 an Glaukom erkrankten Augen. Verglichen wurden dabei gesunde Augen mit solchen, die an der ERU erkrankt waren. Um Unterschiede in der Pathologie aufzuzeigen, wurden die Augen soweit möglich nach der Ätiologie unterteilt. Hierbei fand eine Vorselektion der an Glaukom erkrankten Augen mit und ohne Hinweise auf eine intraokulare Leptospireninfektion statt. Die Rasse der Appaloosa wurde aufgrund der Disposition ein Glaukom zu entwickeln separat betrachtet. Es konnten in der Literatur vorhandene Befunde bestätigt und neue Beobachtungen, wie die Ablagerung von Amyloid im Ziliarspalt von an Glaukom erkrankten Pferden beschrieben werden.

5.1 Diskussion der Methode

Weil die Glaukomerkrankung beim Pferd eine geringe Inzidenz hat, fehlen oft Erfahrungen in der Therapie und der erfolgreichen Behandlung. Diese kann sehr kosten- und zeitintensiv sein und hat eine vorsichtige Langzeitprognose. Als Ursache hierfür führen verschiedene Studien das fehlende pathologische Verständnis aufgrund von mangelndem Untersuchungsmaterial an (CULLEN & GRAHN, 2000; DUBIELZIG et al., 2010; UTTER & BROOKS, 2011). Das Sammeln von erkrankten Bulbi kann nur in spezialisierten Kliniken erfolgen, in denen ein ausreichendes Patientenaufkommen besteht und für deren detaillierte Untersuchung spezialisierte Messinstrumente erforderlich sind.

Um eine möglichst große Fallzahl für die vorliegende Studie zu erlangen, wurden auch **retrospektive** Fälle verwendet. Von an Glaukom erkrankten Augen aus DRIESSENS Studie (2009) waren zehn von 30 Bulbi auch für die vorliegende Arbeit geeignet. Bei der Aufarbeitung der Nasspräparate, welche teilweise schon seit mehreren Jahren eingelagert waren, entstanden bei der Anfertigung der neuen Schnitte präparationsbedingte Veränderungen. Aus diesem Grund konnten einzelne Quadranten nicht ausgewertet werden. Auch die retrospektive Auswertung der Augenbefunde lieferte nicht immer alle für die vorliegende Untersuchung zu wertenden Befunde. So wurde in 13 Fällen (Nr. 6, 7, 15, 18, 19, 20, 26, 28, 30, 31,

34, 35, 42) beispielsweise zu Protokoll gegeben, dass das Auge vergrößert erschien, es wurde jedoch keine Vermessung mittels Ultraschall durchgeführt. Auch bei einer getrübten Kornea wurde nicht bei jeder Untersuchung eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um Intaktheit der Descemet Membran, Lokalisation und Zustand der Linse und den Augenhintergrund zu beurteilen.

Im Rahmen der **Selektion der Patienten** wurde bedacht, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer die Sklera dem erhöhten Augeninnendruck nachgeben kann und somit auch ein wellenförmiger Verlauf des intraokularen Druckes vorhanden sein kann, so dass der IOD bei Messungen auch physiologisch oder gar erniedrigt sein kann (CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009; UTTER & BROOKS, 2011). Im Ultraschall kann daher ein vergrößerter Bulbusdurchmesser gemessen werden, wobei das klinische Bild unter Umständen trotz Hornhautödem mit einem geringeren intraokularen Druck einhergeht. Auch wenn nicht alle Pferde einen stark erhöhten Augeninnendruck zeigten (Nr. 21), erfüllten sie einige Kriterien, die zur Diagnose Glaukom führten. Der Bulbusdurchmesser gibt im Seitenvergleich Aufschluss über den Schweregrad der bestehenden Erkrankung, aber auch ein Ansprechen auf die Therapie erleichtert die Prognosestellung. Allerdings sollte hierbei berücksichtigt werden, dass der Behandlungserfolg mitunter stark von der Besitzercompliance abhängt. Da ein erhöhter Augeninnendruck über einen verlängerten Zeitraum jedoch keinen prognostischen Wert für den Visuserhalt hat (BROOKS et al., 1995 (Pferd 106); DRIESSEN, 2009) und die Definition des Glaukoms nicht der der Humanmedizin entspricht, wurde in dieser Studie der Fokus der histologischen Untersuchung auf den Kammerwinkel und dem Ziliarspalt gelegt. Eine Gonioskopie wird generell bei der ophthalmologischen Untersuchung am Pferd an der LMU nicht durchgeführt, da der Kammerwinkel beim Pferd nasal und temporal gut einsehbar ist. In Anbetracht der histologischen Ergebnisse, wäre es interessant zu wissen, ob ein zirkulär kollabierter Kammerwinkel auch mittels Gonioskopie detektierbar gewesen wäre, wobei die Beurteilung jedoch durch die getrübte Kornea limitiert gewesen wäre.

Die Glaukomerkrankung beim Pferd ist, soweit es nicht durch ein Trauma bedingt ist, ein schleichender, oft zu spät wahrgenommener Prozess, bei dem eine Verödung des Ziliarkörpers die Folgeschäden nur noch begrenzt minimieren kann.

Durch den schleichenden Verlauf ist die Erkrankungsdauer nicht exakt definierbar und stark von den Angaben des Besitzers abhängig. Demgemäß ist eine **Korrelation zwischen Pathologie und Erkrankungsdauer** stark fehlerbehaftet, weil oft nur im Endstadium befindliche Augen vorgestellt werden (DUBIELZIG et al., 2010).

In der Studie von DUBIELZIG et al. (1997) wurde als Grundlage gesetzt, dass bei Erkrankungen mit dem gram-negativen Bakterium *Leptospira interrogans* in 67% eine Amyloidablagerung auf dem Ziliarkörper entsteht. Selbiger Autor reevaluierte auch die mit Leptospiren inokulierten Augen aus der WILLIAMS & MORTER (1971) Studie, bei denen 12 Augen intrazelluläre lineare Einschlüsse enthielten und drei weitere hyaline Membranen am inneren Ziliarkörperepithel aufwiesen (DUBIELZIG et al., 1997). Aufgrund der größtenteils sekundären Glaukomentwicklung sollte hier nach Zusammenhängen zwischen einer intraokularen Leptospirose und einer Glaukomentwicklung gesucht werden.

Für die **Färbung** der Präparate wurden Haematoxylin/Eosin (HE) und Sirius Rot (SR) gewählt. Letztere Färbemethode weist Amyloid nach. In der Literatur ist keine weitere Studie zu finden, in der an Glaukom erkrankten Augen von Pferden auf Amyloid getestet wurden. Weil SR nicht nur Amyloid anfärbt, sondern auch dessen Vorstufe Serum Amyloid A, wurde zusätzlich in 13 Präparaten eine Färbung mit Kongo Rot durchgeführt. Nachdem diese auch das Vorhandensein von Amyloid bestätigte, konnte mittels Immunhistochemie das Amyloid typisiert werden. Fünf Augen sind sowohl auf Amyloid A und Amyloid L getestet worden, wobei in allen Augen beide Amyloidformen gefunden werden konnten. Nach dem Zufallsprinzip wurden weitere acht Augen, die SR positiv waren, auf Amyloid Typ A getestet, welche auch hier eine grüne Doppelbrechung zeigten. Studien die Glaukomaugen zuvor untersucht haben (VAN DER LINDE-SIPMAN, 1987; WOLFER et al., 1993; OSHIMA et al., 2004; DRIESSEN, 2009; CURTO et al., 2013), wendeten zumeist eine PAS Färbung an, die sowohl Amyloid als auch extrazelluläre Matrix detektiert. Eine erneute Färbung dieser Augen könnte auch hier als Ergebnis eine intraokuläre Amyloidose aufweisen, wie in dem erneut von DRIESSENs Studie (2009) ausgewerteten Auge aus Abbildung 3, welches bei Amyloidtypisierung Amyloid A enthielt (vgl. Tabelle 9, bzw. Abbildung 88 A,B).

Da **das Patientengut** zu über 90 % dem Klientel der LMU Pferdeklinik entstammte, ist bei genauerer Betrachtung die Rassezusammensetzung der Gruppen auffällig. Isländer kamen nur bei den Leptospiren positiven Gruppen vor. Dies kann wie bereits bei WIEHEN (2012) diskutiert mit der Robusthaltung, aber auch mit dem Pferdeimport im Zusammenhang stehen, weswegen die Tiere gegenüber fremden Antigenen nicht immunkompetent sein könnten. Auch DRIESSEN (2009) beschrieb eine Häufung von an Glaukom erkrankten Pferden mit Uveitisvorbericht bei der Rasse der Isländer, Traber, Appaloosa und Knappstrupper. In der vorliegenden Arbeit waren Traber fast ausschließlich bei der Gruppe der Leptospiren positiv getesteten Gruppe vertreten. Ausnahme war ein Wallach (Nr. 9), welcher vom histopathologischen Bild den positiv getesteten sehr ähnelte und deswegen auch ein falsch negatives Testergebnis haben könnte. Das Traber eine erhöhte Prävalenz für eine ERU haben wurde schon beschrieben (ALEXANDER & KELLER, 1990; WOLLANKE, 2002; WIEHEN, 2012). Pferde der Rasse Appaloosa wurden in der hiesigen Studie getrennt betrachtet, da bei diesen die Prävalenz an einem Glaukom zu erkranken stark erhöht ist (MILLER et al., 1995; DRIESSEN, 2009; BAUMGART, 2014). Zusätzlich treten bei dieser Rasse gehäuft Uveitiden ohne Leptospirenbeteiligung auf (DWYER et al., 1995). Diskutiert wird das Fehlen von Melanin im Auge bei Appaloosas, welchem eine immunprotektive Wirkung zugesprochen wird (BROOKS & MATTHEWS, 2007). In Anbetracht der hochgradigen Ablagerungen des akute Phase Protein Aggregats bei Appaloosa könnte die vorliegende Arbeit diese Theorie stützen.

Das **Lebensalter** der Patienten der vorgelegten Studie zum Zeitpunkt der Enukleation stützt die Ergebnisse von vorangegangenen Studien, bei denen die Erkrankung des Glaukoms als eine Krankheit des älteren Pferdes beschrieben wird (PICKETT & RYAN, 1993; CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009; UTTER & BROOKS, 2011; CURTO et al., 2013). In der Studie mit den meisten Patienten (n = 231) wurde ein Erstauftreten mit 11,9 Jahre \pm 5,2 Jahren (4 Tage – 26 Jahre) berechnet. Die Entnahme des therapieresistenten Auges fand im Durchschnitt 4,5 (17 Tage – 6 Jahre) Jahre nach Diagnosestellung statt, wobei dies bei den meisten Tieren nach einem halben Jahr erfolgte (DRIESSEN, 2009). Auch bei WILCOCK wurde bei 139 Tieren die Diagnose des Glaukoms erstmals im Alter von 9 - 10 Jahren gestellt (1991). In CURTOs Studie (2013) waren 2/3 der

Tiere bei Enukleation älter als 15 Jahre. Das hiesige Patientengut war bei Enukleation zwischen $16 \pm 4,5$ (6 – 24 Jahre) Jahre alt und wurde durchschnittlich für 17,5 Monate therapiert (1 - 72 Monate). Die These, dass die Glaukomerkrankung eine Erkrankung des älteren Pferdes ist, kann auch mit dieser Studie unterstützt werden. Ob dies auch mit einer Zunahme von Kollagen VI Fasern zusammenhängt (ROHEN & STRAUB, 1967; LUTJEN-DRECOLL et al., 1981; WAGNER, 1991), wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

Bei der **Anamnese** sind die Angaben von den Eindrücken der Besitzer geprägt. In CURTOs Untersuchungen (2013) wurde aufgrund dieser und dem histologischen Bild eine vorangegangene Uveitis bei 91 % der untersuchten am Glaukom erkrankten Augen gestellt, ohne jedoch einen Leptospirentiter bestimmt zu haben. In den vorliegenden Untersuchungen erlitten fünf Tiere unmittelbar vor der Glaukomerkrankung ein Trauma, welches die Lage der Linse beeinflusste. Da die Lageveränderungen der Linse zu einer mechanischen Verlegung des Kammerwinkels führen können, kann es so zu einem Anstieg des IOD kommen (LAVACH, 1989). Ein weiterer Grund für die Lageveränderungen kann ein initialer Druckanstieg mit Bulbusvergrößerung sein, der zum Riss der Zonulafasern führt. 26 von 41 Augen der an Glaukom erkrankten Augen wiesen eine subluxierte oder luxierte Linse auf. In der gesamten Appaloosa Gruppe war bei vier von fünf Augen die Lage der Linse verändert. Auch die Linsenstruktur wies bei den Appaloosas, wie bereits in der Literatur beschrieben immer Pathologien auf (PICKETT & RYAN, 1993; CULLEN & GRAHN, 2000). Eine erbliche Komponente wie bei den Rocky Mountain Pferden (RAMSEY et al., 1999) oder bei dem humanen Marfan Syndrom sollte bedacht werden. Hier ist das Fibrillin-Gen mutiert und der TGF- β Rezeptor defekt (NEPTUNE et al., 2003; NEMET et al., 2006). Ein vermehrt zirkulierendes TGF- β im Kammerwasser kann zu einer Kataraktbildung führen (HALES et al., 1995). Auffallend war, dass bei den Appaloosas in vorangegangenen Studien, in der hiesigen Untersuchung und in eigenen klinischen Untersuchungen die Linsenstruktur und Lage oft verändert war (PICKETT & RYAN, 1993; DWYER et al., 1995; CULLEN & GRAHN, 2000; DRIESSEN, 2009; BAUMGART, 2014). Untersuchungen zu dem TGF- β Spiegel und der genetischen Fibrillin Komponente sind der Autorin nicht bekannt.

Eine **chirurgische Behandlung** mittels Laser erhielten elf Augen vor der Bulbusexstirpation. Drei Augen wurden schon innerhalb eines Monats nach Laserbehandlung exstirpiert (Nr. 27, 38, 43). Auch in der Literatur ist der Therapieerfolg mittels Laser nur von kurzer Dauer beschrieben worden (WHIGHAM et al., 1999; ANNEAR et al., 2010). Aufgrund der bereits publizierten histopathologischen Veränderungen des Ziliarkörpers bei gelaserten Augen, würde man eine Vernarbung des Ziliarkörperepithels, sowie Pigmentdispersion erwarten (MORREALE et al., 2002; MORREALE et al., 2007; CAVENS et al., 2012). Dies trat bei den vorliegenden Glaukomaugen nur bei zwei Tieren (Nr. 27, 40) auf (siehe auch Abbildung 56). Bei richtiger Anwendung des Diodenlasers sollte dieser die gewundenen Gefäße unter dem pigmentierten Ziliarkörperepithel veröden. Eine Zerstörung des Epithels wird durch eine stärkere Intensität, sowie Anwendungszeit erreicht. Hingegen war bei Pferd Nr. 17 trotz dreimaliger transklarer Laserzyklokoagulation (TL SK) kein Pigment im Kammerwinkel vorhanden. Ein Pferd war nach einmaliger Lasertherapie für 54 Monate reizfrei. In diesem Fall könnte der lange Behandlungserfolg damit zusammenhängen, dass in diesem Auge kein Amyloid vorhanden war.

Bei der **Untersuchung auf Leptospiren** wurde schon bei PICKET & RYAN (1993) anhand eines kleinen Patientengutes ein Zusammenhang zwischen intraokularem AK-Titer und Glaukomerkrankung festgestellt, jedoch konnte dieser Zusammenhang nicht immer festgestellt werden (WOLLANKE, 2002). Dennoch muss bedacht werden, dass die vollständige Vorgeschichte des Tieres zumeist nicht vollständig bekannt ist und deswegen vor der Glaukomerkrankung eine intraokulare Leptospirose bestanden haben könnte. Bei einer Therapie mittels Vitrektomie können diese Bakterien beseitigt werden. Auch werden in der OP nur ca. 90 % des Glaskörpers entfernt (WINTERBERG & GERHARDS, 1997). Es ist nur eine Studie bekannt, wo der intraokulare Titer nach der Vitrektomie erneut bestimmt wurde, wobei innerhalb eines Jahres keine Leptospirenantigene mehr nachweisbar waren (WOLLANKE, GERHARDS, et al., 2004). Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Tiere vor einem längeren Zeitraum Entzündungsschübe hatten und die Bakterien nicht mehr nachweisbar sind (WOLLANKE, 2002). Auch können 2 % der Ergebnisse falsch negativ sein (GESELL, 2004), welches der Fall

bei Pferd Nr. 9 sein könnte, wo das histopathologische Bild stark den Leptospiren positiven Augen ähnelt.

Bei der Untersuchung des **intraokularen Druckes** zeigten alle untersuchten Tiere ein Hornhautödem, welches bei zunehmender Transparenz ein guter Indikator für das Ansprechen auf die Therapie ist. Jedoch konnte im Einzelfall auch bei physiologischem intraokularem Druck eine Hornhauttrübung festgestellt werden (Nr. 21). Die Betrachtung des hinteren Auges war bei diesen Tieren nicht möglich und schränkte somit die ophthalmologische Untersuchung ein. Durch den wellenartigen Verlauf des Druckes und die ödematisierte Hornhaut kann die Tonometrie fehlerbehaftet sein (STEIFF, 1996; DRIESSEN, 2009). Daher ist es auch schwierig eine Korrelation zwischen erhöhtem Druck und intraokularer Veränderungen zu zeigen. Einige Augen wurden aufgrund von Keratitiden enukleiert, bei denen der gemessene IOD im oberen Normbereich lag. In der pathohistologischen Untersuchung unterstützten diese Augen später aufgestellte Theorien bezüglich Resistenz den IOD zu senken und dem Vorkommen von Amyloid im Ziliarspalt.

Neben der Betrachtung des Augeninnendruckes ist eine Untersuchung der Linse wichtig, da eine **Lageveränderung der Linse** zu mechanischer Irritation und Abflussbeeinträchtigungen führen kann (LAVACH, 1989; BROOKS & MATTHEWS, 2004; MILLER, 2008; UTTER & BROOKS, 2011). Es ist bekannt, dass eine Subluxation zu einer lokalen Reizung des Gewebes führt (ALARIO et al., 2013). In DRIESSENS Studie (2009) war in 34 % der untersuchten Augen (n = 58) die Linse subluxiert. Eine vollständige Luxation konnte dort in die vordere Augenkammer bei 3 % und in den Glaskörperraum bei 10 % der untersuchten Augen festgestellt werden. Somit lagen insgesamt bei 47 % der Augen Lageveränderungen der Linse vor. Bei den hiesigen Untersuchungen wiesen 60 % der Glaukompatienten Linsenlageveränderungen auf, wobei 3 % der Tiere eine Luxatio lentis anterior und 13 % eine Luxatio lentis posterior hatten. Diese Zahlen ähneln denen von DRIESSEN (2009). In CURTOs Studie (2013) hatten 35 % der untersuchten Fälle eine luxierte oder subluxierte Linse. Auch die **Transparenz der Linse** wurde im Zusammenhang mit dem Glaukom von der Autorin beschrieben. In ihrem Patientengut hatten 53 % eine Katarakt ausgebildet und an 75 % der Linsen konnte

uveitische Anzeichen ausgemacht werden. In der vorliegenden Arbeit war bei 79 % der am Glaukom erkrankten Augen eine Katarakt diagnostiziert worden.

Auf Grundlage der **makroskopischen Untersuchung** der enukleierten Augen war es möglich, besondere Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Augen zu veranschaulichen. Auffällig waren hierbei weißliche Auflagerungen auf dem Ziliarkörper, sowie transparente Massen zwischen Linse und Tunica media interna, die in der histologischen Untersuchung als Amyloid diagnostiziert wurden. Bei im Zerfall befindlichen Linsen bestand die transparente Masse sowohl aus Linsenprotein als auch aus Amyloid (siehe Abbildung 15 C). In den bisher beschriebenen enuklierten phakoklastischen Augen von Kaninchen wurde histologisch fibrilläres Material detektiert, ohne weitere Analyse (WOLFER et al., 1993).

Bulbi, die aufgrund von Euthanasie von **augengesunden Tieren** gewonnen werden konnten, wurden auf dieselbe Weise aufbereitet, wie die erkrankten Augen. Bei deren histologischer Auswertung konnten weder ein Kollaps des Kammerwinkels, noch eine große Anzahl von Entzündungszellen oder Ablagerungen von Amyloid im inneren Auge gefunden werden. In einzelnen Quadranten waren wenige Entzündungszellen vorhanden, die als Lymphozyten klassifiziert wurden. Jedoch besteht auch die Möglichkeit, dass diese dem Detritus zuzuordnen sind, wie schon (NIEDERMAIER, 2002) in Glaskörperproben elektronenmikroskopisch festgestellt werden konnte (NIEDERMAIER, 2002) und von ROTH (2013) ebenfalls in Glaskörperproben diagnostiziert wurde. Vereinzelte Makrophagen wurden auch von WAGNER (1991) physiologisch im Kammerwinkel beschrieben. In fünf von sechs der untersuchten Augen konnten keine Entzündungszellen gefunden werden. Sonstige intraokulare Pathologien, welche bei Uveitis und beim an Glaukom erkrankten Auge typisch sind, wurden nicht gefunden und auch intraokulare Amyloidablagerungen waren nicht vorhanden.

5.2 Diskussion der Pathologie

Ein Nachteil der histologischen Aufarbeitung der Präparate ist die Therapieresistenz der 47 am Glaukom erkrankten Augen. Hier ist die Pathologie oft nur im Endstadium beurteilbar. Dennoch konnten davon auch acht Augen (Nr. 8, 11, 14, 20, 21, 38, 40, 48), die wegen **Hornhautpathologien**, Erblindung oder Euthanasie nach kurzer Erkrankungsdauer enukleiert wurden, untersucht werden. Dadurch waren Momentaufnahmen in den Glaukomentwicklungsstadien möglich. Bei manchen war die Descemet Membran in diversen Quadranten vollständig vom Hornhautstroma abgelöst (Auge Nr. 40, Abbildung 22), was offenbar zu einer schweren, schmerzhaften Keratitis geführt hatte. In diesen Augen war im Ziliarspalt und auf dem Ziliarkörper kein, bzw. nicht in allen Quadranten, Amyloid zu finden. Jedoch konnten vermehrte Entzündungszellinfiltration festgestellt werden. Unabhängig vom Druck sollte das Auge daher bei defekter Descemet Membran, was in einem hochauflösenden Ultraschall nachzuweisen ist, aufgrund der Schmerzhaftigkeit entnommen werden. Ein Zusammenhang zwischen Therapieresistenz, Therapietoleranz und dem Vorkommen von proteinhaltigen Ablagerungen (Amyloid) wurde in der verfügbaren Literatur noch nicht beschrieben.

Wie andere Studien zeigen, können als Folge von Uveitiden, ischämischen Retinitiden, Neoplasien oder Leukozyteninfiltrationen, **fibröse (FM) und fibrovaskuläre Membranen (FVM)** entstehen (MILLER & WHITLEY, 1987; PEIFFER et al., 1990; WILCOCK et al., 1991; CURTO et al., 2013). Bei DRIESSEN (2009) hatten 33 % der untersuchten Augen diese Pathologie ausgebildet und bei allen wurde eine Uveitisätiologie vermutet. PEIFFER und Kollegen (1990) diskutierten, dass das Erscheinungsbild Folge einer Uveitis oder Ablatio retinae ist und schon eine einlagige präiridiale Membranbildung den sekundären Kammerwasserabfluss beeinträchtigen kann. Die Studie zeigte in 22 % der untersuchten Augen eine FM. In CURTOs (2013) Untersuchungen waren FM in 61 % der Augen diagnostiziert worden, weswegen eine Uveitisätiologie angenommen wurde. In der hiesigen Studie zeigten 43 % der Glaukompatienten ohne Leptospirentiter und 37 % Glaukompatienten mit Leptospirentiter eine FM. Auch wiesen 33 % der Appaloosas eine FM auf. Lediglich bei einem Tier aus der Gruppe der an ERU erkrankten Augen, konnte die Membran gefunden werden. Dafür war in der ERU Gruppe umso häufiger eine FVM ausgebildet (33%). Auch bei den Appaloosa war das Vorkommen

der FVM vermehrt ausgebildet. Bei bis zu 60 % der Tiere konnte die gefäßführende Membran nachgewiesen werden. Die FVM war bei je drei Tieren in je nur einem Quadranten je Glaukomgruppe gefunden worden (16 %). Warum der Appaloosa zu der Ausbildung der FVM neigt, ist fraglich und bleibt in dieser Arbeit ungeklärt. Dennoch lassen sich die Ergebnisse in die bisher gefundenen Untersuchungen zahlenmäßig einordnen. Fibrovaskuläre Membranen in Glaukomaugen (n = 1) wurden bis dato nur bei DRIESSEN (2009) beschrieben. Das Auftreten dieser Membran bei ERU Augen, bei gleichzeitig nicht erhöhtem IOD, kann ein Hinweis dafür sein, dass der iridokorneale und uveosklerale Abfluss nicht maßgeblich beeinträchtigt ist, wie von PEIFFER und Kollegen angenommen wurde (1990). Andererseits wäre auch die reduzierte Kammerwasserproduktion bei ERU Augen eine Erklärung für den hypotonen intraokularen Druck (SCHÖNBAUER et al., 1982; WOLLANKE, 2002). CURTO (2013) konnte FM besonders bei Pferden vorfinden, die eine Phakotomie, oder aber eine linseninduzierte oder chronische Uveitis hatten. Auffallend war weiterhin das gehäufte Auftreten der FVM bei Isländern (Nr. 26, 52, 53). Vor dem Hintergrund, dass sowohl für Isländer, als auch für Appaloosas, eine Immuninkompetenz des Auges diskutiert wird (DWYER et al., 1995; WOLLANKE, 2002; DRIESSEN, 2009; WIEHEN, 2012), kann die Ausbildung der FVM diese Theorie unterstützen. Leukozyteninfiltrationen führen zu der Ausbildung dieses Granulationsgewebes (PEIFFER et al., 1990). Zusätzlich können durch die Schädigung der Zonula occludentes der Blut-Kammerwasserschranke vermehrt Makromoleküle in den Augapfel gelangen, die bei Aggregation gehäuft abgelagert werden können. Dies konnte in Anlehnung an die Ergebnisse mit den hochgradigen Amyloidablagerungen auf dem Ziliarkörper bei den Isländern und Appaloosas, die auch vermehrt die FVM ausgebildet haben, verifiziert werden.

Ein weiterer Grund für die Beeinträchtigung des Kammerwasserabflusses ist eine **vorgewölbte Iriswurzel**. Diese Pathologie konnte in allen Gruppen in bis zu 63 % der Präparate gefunden werden. WILCOCK und Kollegen (1991) diskutierten in ihren Ergebnissen über die Möglichkeit einer kongenital bedingten Ätiologie. In der vorliegenden Untersuchung kann dies vernachlässigt werden, da die untersuchten Augen von adulten Pferden stammten. Auch bei DRIESSEN (2009) hatten 57 % der Augen und bei CURTO (2013) 74 % der untersuchten Augen eine hoch ange-

legte Iriswurzel. Aus CURTOs (2013) Studie geht hingegen nicht hervor, wie viele Appaloosas diese Pathologie zeigten, da in ihrer Studie Appaloosas nicht separat betrachtet wurden. In der vorliegenden Untersuchung hatten - wie bei DRIESSENs Studien - alle Appaloosas eine vorgewölbte Iriswurzel. Bei den gesunden Bulbi konnte keine Lageveränderung der Iriswurzel festgestellt werden, weswegen eine präparationsbedingte Ursache ausgeschlossen werden kann. Hingegen war auch die Hälfte der ERU Augen von dieser Pathologie betroffen. Der Befund deutet darauf hin, dass eine hoch angelegte Iriswurzel nicht pathognomonisch für die Glaukomerkrankung ist. Vorliegende Ergebnisse können somit CURTOs Hypothese (2013) bekräftigen, dass der uveosklerale Abfluss bedeutender ist als der konventionelle Abfluss, sowie die therapeutische Bedeutsamkeit der Irislageveränderung für chirurgische Therapien.

Im Gegensatz hierzu wird der **Kollaps des trabekulären Maschenwerkes** und des **ziliaren Spalts** eher zu einem Druckanstieg führen. Durch die stark pathologisch veränderten Augen ist eine Differenzierung der einzelnen Trabekelabschnitte nicht mehr möglich gewesen. WILCOCK und Kollegen (1991) diskutierten 3 Optionen für diese Ausprägung: Einerseits kann die Ursache eine kongenitale Missbildung sein, andererseits wäre die Verfestigung durch Entzündungen eine Möglichkeit. Auch kann ein erhöhter IOD zu einem Kollaps führen (WILCOCK et al., 1991; DUBIELZIG et al., 2010). Schon bei CURTO (2013) konnte der Kollaps in 52 % der Augen festgestellt werden, für das trabekuläre Maschenwerk war diese Pathologie in 70 % der Augen zu finden. In hiesiger Studie konnte ein vollständiger Kollaps in 53 % der Glaukomaugen ohne Hinweise auf eine intraokulare Leptospireninfektion und in 46 % der Augen mit Hinweisen darauf festgestellt werden. Anzumerken ist jedoch, dass ein zirkuläres Auftreten des Ziliarspaltkollaps nur bei 20 von 47 Pferden aufzufinden war, weswegen eine Einteilung nach Winkelöffnung ausblieb. (siehe Anhang). Ein Großteil der Augen hatte einen verengten Kammerwinkel und kollabierten Ziliarspalt im ventralen Bereich. Dennoch wird diese Pathologie relevant sein, weil bei gesunden Augen der Kammerwinkel nie im Öffnungsgrad verändert war. Bei Augen die von der ERU betroffen waren, konnte die Pathologie nur bei einem Pferd (Nr. 53) zirkulär und bei zwei weiteren (Nr. 50, 52) in vereinzelt Quadranten gefunden werden. Fraglich ist hierbei, wie lange und in welchem Umfang der Kammerwinkel im Öffnungsgrad vermindert sein

muss, bis ein intraokularer Druckanstieg zu vermerken ist. In DRIESSENS Studie (2009) entwickelte ein Patient im Laufe der Therapie des erkrankten Auges ein Glaukom auf dem vormals gesunden Auge. Zuvor war hier mittels Ultraschall eine verminderte Winkelöffnung festgestellt worden (DRIESSEN, 2009; Patient Nr. 14). In dieser Untersuchung wurden die Ergebnisse nicht nach Kollaps des Winkels und des Maschenwerkes differenziert, jedoch war bei 57 % der Augen ein Kollaps des gesamten Kammerwinkels festgestellt worden. Die vorliegende Untersuchung zeigte auch, dass Appaloosa nur in 32 % einen kollabierten Ziliarspalt aufwiesen, selbige Pathologie konnte in der Gruppe ERU in 30 % der Augen gefunden werden. Ob diese Befunde mit dem in den Ziliarspalt abgeschwemmten Amyloid zusammenhängen, könnte im Vergleich mit der PEX Symptomatik des Menschen erklärt werden. Hier wurde einer Schwächung der trabekulären Struktur durch das pseudoexfoliative Material angemerkt (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002), weswegen der Ziliarspalt bei den Gruppen ERU und Appaloosa weniger oft kollabiert erscheinen könnte.

Eine stützende Funktion des Kammerwinkels hat das **Ligamentum pectinatum**. Bei einem Tier konnte in DRIESSENS Studie eine Verbreiterung dieser Struktur gefunden werden (2009). Bei CURTOs Untersuchung (2013) hatten 83 % eine sogenannte Descemetation (Ausbreitung der Descemet Membran über das LP und dadurch Verlegung der Zwischenräume) ausgebildet. In hiesigen Augen war die Descemet Membran auch bei gesunden Augen über das LP gezogen, weswegen der Befund weder als pathologisch, noch als eine Verbreiterung bewertet wurde (siehe Abbildung 29A und 73). Zusätzlich hatte auch Wagner (1990) von einem Überzug der primären und sekundären Fasern berichtet. Dennoch erschien das LP in bis zu 52 % der untersuchten Lokalisationen bei der Gruppe Glaukom L – verdickt. Wenn abgeschwemmtes Amyloid im Kammerwinkel die Struktur schwächt und das LP hyperproliferiert, müsste besonders in der Gruppe Glaukom L + eine Durchmesserzunahme diagnostiziert werden. Jedoch war hier das Maximum des Vorkommens eines verbreiterten Bandes mit 26 % im dorsalen Quadranten zu finden, welches die Hypothese nicht unterstützt, da Amyloid vermutlich sedimentiert und seltener im dorsalen Bereich aufzufinden war. Auch im Vergleich mit den Augen der Appaloosas, von denen nur drei der Tiere (Nr. 45, 46, 49) Amyloid im Kammerwinkel aufwiesen, war eine Verbreiterung des Ligamentes in zwei

Augen (Nr. 46 ,47) vorhanden. Es gab nur ein Auge der Gruppe ERU bei dem ein verbreitetes Band gefunden werden konnte, wo hingegen weder Amyloid auf dem Ziliarkörper noch im Kammerwinkel zu finden war.

Durch das gehäufte Vorkommen des verbreiteten Bandes bei Glaukompatienten könnte diese Pathologie hinweisend für eine Glaukomerkrankung sein. Auch wenn dies nicht unmittelbar mit dem Amyloidvorkommen korreliert, so könnte durch den erhöhten Augeninnendruck die Irisbasis nach anterior gedrückt und dadurch die stützende Funktion des LP geschwächt werden. In caninen Glaukomstudien ist bekannt, dass der Kammerwinkel bereits nach dem fünften Tag des initialen Druckanstiegs kollabiert (DUBIELZIG et al., 2010). Bei Pferden existieren dazu keine equivalenten Ergebnisse in der verfügbaren Literatur.

Wenn die Iriswurzel nahe an dem Iridokornealfalz liegt oder Fibrinausschwitzungen entstehen, können sich **Synechien** bilden. Die Vorwölbung der Iris, in der stärksten Form auch Iris bombata genannt, kann mechanisch die Zirkulation des Kammerwassers unterbinden und zu einem Glaukom führen (JONES, 1942). Jeweils bei einem Tier war in DRIESSENs (2009) und CURTOs (2013) Untersuchungen eine anteriore Synechie festgestellt worden. In hiesiger Studie konnten vermehrt nasal und ventral Verklebungen gefunden werden, am häufigsten bei der Rasse Appaloosa. In den phthitischen Augen waren innerhalb jedes histopathologischen Dünnschnittes sowohl vordere als auch hintere Synechien festzustellen. In Hinblick auf die Schädigung der Blut-Kammerwasserschranke und dem vermehrten Serumgehalt im Auge, könnten die Ausprägung von FVM und Synechien beim Appaloosa im Zusammenhang stehen. In der vorliegenden Arbeit waren die meisten Synechien bei Tieren mit ERU (je nach Quadrant 17 % – 50 %) ausgebildet. Ursächlich hierfür könnte ein verminderter IOD sein, weswegen die vordere Augenkammer abflacht und aufgrund des serofibrinösen Entzündungsgeschehens Verklebungen entstehen. Tiere der Glaukomgruppen hatten in 21 – 32 % der Fälle Synechien ausgebildet, bei den Appaloosas konnte diese Pathologie bei bis zu 50 % der erkrankten Augen gefunden werden. Aufgrund des vermehrten Vorkommens (3/6) von Synechien bei der Gruppe ERU mit erniedrigtem oder normalen IOD, sinkt die Wahrscheinlichkeit,

dass das alleinige Auftreten dieser Veränderung zu einer Glaukombildung führen kann.

Ist die Linse aus der Verankerung gerissen, kann es zu einer lokalen Reizung des Gewebes kommen, an dem die (sub-)luxierte Linse aufliegt. Dabei kann das pigmentierte Ziliarkörperepithel zerstört werden und Pigment wird frei (LAVACH, 1989; ALARIO et al., 2013). Diese **Pigmentdispersion** wurde auch als Folge der Laserzyklokoagulation an gesunden Augen beschrieben (MORREALE et al., 2002; MORREALE et al., 2007; CAVENS et al., 2012). In CURTOs Studie (2013) war in 7 von 23 Augen eine Pigmentdispersion festzustellen, wobei von diesen 5 eine subluxierte bzw. luxierte Linse hatten. In der vorliegenden Arbeit war nicht nur in Augen mit Subluxation eine Pigmentdispersion zu finden, sondern besonders in Augen aus der Gruppe ERU. In dieser Gruppe wies nur ein Tier eine luxierte Linse auf. Generell war kein Zusammenhang zwischen Subluxation, Luxation und Pigmentdispersion zu erkennen. Wie bei der humanen PEX-Symptomatik konnte auch hier eine vermehrte Pigmentablagerung beim sekundären Offenwinkelglaukom festgestellt werden (KONSTAS et al., 1997). Auch wird dort darauf hingewiesen, dass eine Mydriase zu Pigmentdispersion führen kann (SCHLÖTZER-SCHREHARDT et al., 2002). Bei DRIESSENS Untersuchungen (2009) wurde bei einem Tier ein Pigmentglaukom diagnostiziert. Da eine zirkuläre Betrachtung ausblieb, ist fraglich, ob die Dispersion alleine zu dem Druckanstieg geführt haben kann. Weil in der vorliegenden Arbeit innerhalb der ERU Gruppe kein erhöhter Innendruck messbar war, obwohl sich Pigment im trabekulären Maschenwerk befand. Aus diesem Grund ist unklar ob das alleinige Vorkommen von Pigment im Ziliarspalt beim Pferd zum Glaukom führen kann. Augen der Gruppe Glaukom L wiesen eine Pigmentdispersion in bis zu 57 % der Präparate auf. Auffallend war das weniger häufige Vorkommen von Pigment im temporalen Augenwinkel. Für diesen Augenbereich wurde ein längeres LP beschrieben (DE GEEST et al., 1990), wodurch der Öffnungsgrad und die Lumina größer sein könnten. Wäre die Annahme richtig, so würde dies bedeuten, dass der iridokorneale Abfluss an dieser Lokalisation besser funktioniert. Augen der anderen Gruppen wiesen in bis zu 74 % Pigment im Bereich des Kammerwinkels auf.

Nachdem die ERU eine serofibrinöse Entzündung ist, bei der die Blut-Augen Schranke gestört wird und es zu Exsudation und Austritt von Serumproteinen kommt (CARLTON, 1983), können die vorhandenen Gerinnungsfaktoren zur Koagulation der Exsudate führen. Diese Exsudate wurden in Form von **Fibrin** im Ziliarspalt bei ca. 25 % der untersuchten Augen gefunden. Auffällig war hierbei, dass besonders im dorsalen Quadranten Fibrin gefunden wurde. Ob ein Zusammenhang von dem dorsal gelegenen Fibrin und der ventralen Verlegung des Ziliarspalts durch Amyloid besteht, ist ungewiss. Auch konnten keine Unterschiede zwischen den Leptospiren positiven und den Leptospiren negativen Augen erbracht werden. In CURTOs Arbeit (2013) wurden proteinhaltiger und entzündlicher Debris zusammen betrachtet, der in 17 % der Augen vorhanden war. Ob es sich bei dem faserigen Gerüst immer um Fibrin gehandelt hat, bzw. Fibrin auch in den mit Amyloid verlegten Ziliarspalt zu finden wäre, hätte mit einer Weigert-Fibrin-Färbung untersucht werden können. Weil Fibrin jedoch auch in erkrankten Augen mit einem normalen Augeninnendruck gefunden werden konnte, kann vermutet werden, dass das alleinige Auftreten nicht zu einem Druckanstieg führt.

Durch den Verlust der Zonulae occludentes im nichtpigmentierten Ziliarkörperepithel kann das Immunprivileg des Auges nicht aufrecht erhalten werden (COOLEY et al., 1990). Nicht nur die Störung der Barriere, auch Gefäßeinsprossung in der Hornhaut oder die Ansammlung von Langerhanszellen im Zentrum der Kornea führen zu einer verstärkten Abwehrreaktion im Auge (GRISANTI, 1998). Makrophagen regen die ansässigen Plasmazellen zur Antikörperproduktion an und neutrophile Granulozyten setzen nach Aufnahme der Immunkomplexe lysosomatische Enzyme frei, die die Entzündungsreaktion aufrecht erhalten. Die immunsuppressive Wirkung des TGF- β , welches durch minderreaktive T-Lymphozyten gebildet wird, führt im immunkompetenten Auge zu einer abgeschwächten Immunantwort. Wird diese jedoch aufrechterhalten, werden **Lymphfollikel** gebildet, besonders in Regionen, wo ein großer Kontakt mit den Antigenen besteht. Erstaunlich oft konnten Lymphfollikel im Bereich des Kammerwasserabfließenden Gewebes (Ziliarspalt, Iris) bei Leptospiren- positiv getesteten Augen gefunden werden, welches in der Literatur schon beschrieben wurde (JONES, 1942; DUBIELZIG et al., 1997; ROMEIKE, 1998). In ROMEIKEs Untersuchungen (1998) waren in drei von 18 an ERU erkrankten Augen Lymphfollikel gefunden

worden und bei DUBIELZIG in fünf von 17 Augen. Im Bereich des Ziliarkörpers und der Pars Plana war in allen Gruppen Lymphfollikelbildung vorhanden. Ob das, wie von VERMA et al. (2010) beschriebene auslösende Agens Leptospiren-, Linsen- oder Retinaprotein war, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Beim Vergleich der Gruppen ERU und Appaloosa ist auffallend, dass die Lymphfollikelbildung bei letzteren im Bereich der hinteren Augenkammer entsteht und bei den ERU Augen im vorderen Augensegment. Das Vorkommen von Lymphfollikeln wurde weder bei CURTO (2013) noch bei DRIESSEN (2009) erwähnt, in Hinblick auf die Ätiologie könnte es aber eine interessante Schlüsselfunktion bieten. Die Ursache der chronischen Uveitiden, die allmählich zum Verschluss des Trabekelwerks führen ist meist nicht sicher zu klären. In Frage kommen neben der intraokularen Leptospirose auch Autoimmunreaktionen einschließlich einer phakogenen Uveitis (VERMA et al., 2010). Für die phakogene Uveitis spricht, dass Linsenluxationen und Katarakte bei den am Glaukom erkrankten Augen fast immer vorhanden sind. Lymphfollikel, die sich in der Hornhaut und teilweise in der Sklera gebildet haben, konnten mit den vorhandenen Hornhautdefekten erklärt werden.

Bei der Betrachtung der **Entzündungszellen** konnten kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Augen mit schwerwiegender Hornhautpathologie hatten mehr neutrophile Granulozyten im Ziliarspalt. Augen die kein Amyloid im Ziliarspalt hatten, wiesen eine vermehrte Infiltration mit Entzündungszellen im nasalen und ventralen Bereich auf. Bei CURTO (2013) fand keine Differenzierung der Entzündungszellen statt, jedoch wurde bei der Lokalisation zwischen dem vorderen Bereich des ZS und dem TM differenziert. Im TM wurden bei 65 % der untersuchten Augen Entzündungszellen beobachtet, im ZS nur bei 44 %. Diese Ergebnisse lassen sich mit den sich verengenden Zwischenräumen im TM erklären (SMITH et al., 1986; SAMUELSON et al., 1989; DE GEEST et al., 1990; WAGNER, 1991). Des Weiteren waren in der vorliegenden Arbeit bei älteren Tieren weniger lymphoplasmazelluläre Infiltrate festzustellen. In der vorliegenden Untersuchung waren außergewöhnlich wenige lymphoplasmazelluläre Infiltrate in den Augen der Appaloosas, was auch an dem länger andauernden Entzündungsgeschehen liegen könnte. Außerdem stellten die Appaloosas neben den Gesunden, die Gruppe mit dem höchsten Durchschnittsalter dar, welches eventuell mit CURTOs (2013) Ergebnissen übereinstimmt, da 26

% ihrer untersuchten Augen von Appaloosas stammten. Bei den Untersuchungen von ROTH (2013) dominierten Lymphozyten das Zellbild der ERU Patienten in Glaskörperproben. Dabei belegte die Autorin, dass je mehr Einlagerungen und Trübungen im Glaskörper diagnostiziert wurden, desto mehr Plasmazellen und Lymphozyten konnten festgestellt werden. In den flüssigen Anteilen des Glaskörpers wurden vermehrt Lymphozyten nachgewiesen. In den festeren Bestandteilen kamen mehr Plasmazellen und Makrophagen vor (ROTH, 2013), was von der Autorin mit dem Hinweis auf die persistierenden Antigene und deren Präsentation und Phagozytose zusammenhängen kann (BAUMGÄRTNER & SCHMIDT, 2010). In Abbildung 47 sind festere Glaskörperbestandteile dargestellt, in deren Nähe auch vermehrt Plasmazellen waren. In ROTHs Untersuchungen (2013) hatten Glaukomaugen ohne Uveitisvorbericht (n = 6) fast um die Hälfte weniger Plasmazellen- und Lymphozyteninfiltrationen, als Glaukomaugen mit vorangegangener Uveitis (n = 3). Auch in der vorliegenden Studie konnten in den ERU Augen die meisten **Lymphozyten** festgestellt werden. Selbiges Bild war im Vergleich Glaukom L- / L+ zu erkennen, bei der die spirochaetenpositiv getesteten Augen eine stärkere Infiltration hatten. Bei den Appaloosas kamen hingegen **Plasmazellen** seltener vor. Auch in der Gruppe Glaukom L- waren verhältnismäßig wenig Plasmazellen vorhanden. Die Antikörper produzierenden Zellen wurden bei der Gruppe Glaukom L+ beobachtet. **Makrophagen** kamen am häufigsten in der Gruppe Glaukom L+ vor und enthielten auch besonders oft Pigment. Auffällig war der Quadrantenunterschied bei den Appaloosas. Im temporalen Augenwinkel konnten viele Phagozyten gefunden werden, im ventralen Quadranten hingegen nur wenige. Zusammenhänge zwischen der Linsensubluxation und evtl austretendem Linsenmaterial bestanden nicht. Je nach Entzündungsgeschehen findet eine unterschiedliche Schädigung der Gefäße statt. **Neutrophile Granulozyten** haben nur eine Überlebenszeit von 1 bis 4 Tagen im Gewebe (ACKERMANN, 2009) und werden schnell durch Lymphozyten und Plasmazellen ersetzt (GILGER & DEEG, 2011). Aus diesem Grund waren neutrophile Granulozyten nur in vereinzelt Augen (Nr. 1, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 21, 22, 24, 26, 27, 33, 34, 38) zu finden. Bei den ERU Augen waren diese Zellen nur in zwei Augen (Nr. 50, 55) zu finden. Bei letzterem hatte sich vor der Entnahme die Netzhaut abgelöst, welches im Zusammenhang mit den vorhandenen Granulozyten stehen könnte, da hier eine akute

lokale Entzündung bestand und das gleichzeitige Vorhandensein von Makrophagen neuroprotektiv wirken kann (LONDON et al., 2011). Zwei Augen wurden vor der Entnahme vitrektomiert. In DRIESSENs Studie (2009) wurden die Zellen differenziert. Bei 54 % waren Lymphozyten vorhanden, 37 % hatten Plasmazellen, 14 % neutrophile Granulozyten und in 6 % der Augen waren Erythrozyten vorhanden. In Hinblick auf die Makrophagen fand keine Pigmentdifferenzierung statt, CURTO (2013) hatte bei 30 % der untersuchten Augen Pigmentmakrophagen im ICA und bei 48 % im TM gefunden. Erythrozyten waren hier bei 4 % der Augen vorhanden. In der vorliegenden Untersuchung waren **Erythrozyten** wie bei DRIESSEN (2009) und CURTO (2013) nur bei wenigen Glaukom L- Patienten zu finden. Jedoch kamen diese in der Gruppe ERU besonders gehäuft vor. Auch in der Gruppe Glaukom L+ und Appaloosa wiesen in manchen Abschnitten fast die Hälfte der Augen die roten Blutkörperchen im TM auf. Unklar ist, ob dieser Befund aufgrund vermehrter Gefäßpermeabilität zustande kommt oder iatrogen bei Entnahme der Bulbi entstanden ist. Selbiges gilt für die Fresszellen der Erythrozyten. Die meisten **Siderophagen** waren in der Gruppe ERU zu finden, welches mit der serohämorrhagischen Uveitisform zu erklären ist. In allen anderen Gruppen war deren Vorkommen nur vereinzelt vorhanden.

Im **Vergleich der einzelnen Quadranten** ist auffällig, dass dorsal generell weniger Zellen gefunden wurden. War kein Amyloid im Auge, beinhalteten der ventrale und der nasale Quadrant die meisten Zellen. Der temporale Quadrant ließ sich quantitativ in der Mitte zwischen dem dorsalen und dem ventralen einordnen. Jedoch waren in den Augen, in denen im ventralen, nasalen und temporalen Quadranten viel Amyloid vorhanden war, Entzündungszellen im dorsalen Quadranten konzentriert, welches ein Hinweis für die Verlegung des TM durch Amyloid sein könnte.

Bei 89 % der Tiere, die an Glaukom erkrankt waren konnte, **Amyloid auf dem Ziliarkörper** nachgewiesen werden. Auch dies wurde zuvor noch nicht beschrieben. DRIESSEN (2009) hatte bei der Hälfte ihrer untersuchten Augen degenerierte, hochprismatische Zellen mit vakuolisierten Zytoplasma und Membranen aus hyalinen, amorphen Material auf dem Ziliarkörper gefunden. Mittels PAS-Färbung waren hier bei 26 % PAS positive Einschlüsse gefunden worden. Bei 2 weiteren

untersuchten Augen konnten ebenfalls PAS positive Einschlüsse gefunden werden, die bei einem Tier mit Sirius-Rot gefärbt wurden und das Licht doppelt brachen. Frühere Studien dokumentierten PAS positive Septen und Ablagerungen bei Glaukomaugen (VAN DER LINDE-SIPMAN, 1987; OSHIMA et al., 2004; DRIESSEN, 2009). Amyloid wird auch durch PAS angefärbt, genauso wie die extrazellulär gebildete Matrix auf dem Trabekelwerk. Dies könnte ein Grund sein, warum keine weitere Analyse der Septen in den Studien stattgefunden hatte. Bei den Untersuchungen an ERU Augen von DUBIELZIG (1997) hatten 11 von 17 Augen Membranen auf dem Ziliarkörper ausgebildet, die morphologisch als ein Gemisch aus Kollagen und Amyloid klassifiziert wurden. ERU- Augen, die aus der MORTER & WILIAMS Studie (1971) stammten, wurden reevaluiert und bei 3 von 16 Augen konnten hyaline Membranen gefunden werden. Auch diese werden mit großer Wahrscheinlichkeit Amyloid enthalten haben (DUBIELZIG et al., 1997). Es ist unwahrscheinlich, dass alleine die hyalinen Auflagerungen auf dem ZK den uveoskleralen Abfluss behindern können, da chronische ERU Augen hypoton sind (SCHÖNBAUER et al., 1982; WOLLANKE, 2002). Bei CURTO (2013) konnten in einem Auge mit Traumaanamnese „Cooley bodys“ diagnostiziert werden. Diese werden charakterisiert als eosinophile, lichtbrechende, bandförmige Strukturen im nicht pigmentierten Ziliarkörperepithel. Auch hier wurde eine amyloiddetektierende Färbung nicht durchgeführt, aber in Hinblick auf die Beschreibung könnte es sich dabei um das unlösliche Protein handeln. Des Weiteren beurteilte CURTO (2013) in 13 % der Bulbi eine Hyalinisierung des Ziliarkörpers, jedoch waren 26 % ihrer Patienten Appaloosa, welche in der vorliegenden Studie besonders stark von Amyloidablagerungen betroffen waren. Erstaunlich oft hatten diese massive Ablagerungen auf dem Ziliarkörper (Abbildung 75) und bei allen Augen waren verschiedene Kataraktformen ausgebildet. Auch bei PICKETT & RYAN (1993), CULLEN & GRAHN (2000) und DRIESSEN (2009) wiesen alle am Glaukom erkrankten untersuchten Appaloosas eine Katarakt auf. Im Verhältnis zu den hochgradigen Auflagerungen auf dem Ziliarkörper konnte außergewöhnlich wenig Amyloid im Ziliarspalt gefunden werden. Ob die Linsenveränderungen zu der linsenassoziierten Amyloid A Bildung führt (MEEHAN et al., 2004), wäre bei den Appaloosas möglich.

Dass dem endothelial ausgekleideten Plexus venosus sclerae und den **Gefäßen** innerhalb der **Iris Amyloid** anhaftet (siehe Abbildung 79), bzw. dort PAS positive Septen zu finden sind, wurde noch nicht beschrieben. Andererseits zeigte ein Pferd (Nr. 52) aus der Gruppe ERU (Abbildung 38) innerhalb der Wände der Ziliarkörpergefäße Amyloidablagerungen, jedoch nicht im Ziliarspalt. Dies könnte auch ein Zeichen für die Bedeutsamkeit des sekundären Kammerwasserabflusses sein, da die primäre Ablagerung am Ziliarkörper erfolgte. Andererseits kann auch ein erhöhter systemischer SAA Gehalt zu Ablagerungen in den Gefäßen führen, jedoch müsste hierfür in sämtlichen Gefäßwänden Amyloid gefunden werden, welches nicht der Fall war. Zukünftige Studien sollten der Fragestellung nachgehen, ob auch im Pferdeauge eine lokale SAA Produktion, wie beim Menschen (WANG et al., 2008) erfolgt. Dafür war bei allen beurteilbaren Präparaten im Bereich des Limbus, selbst bei dem Auge (Nr. 43), welches kein Amyloid im Ziliarspalt hatte, Amyloid in der limbusnahen Hornhaut nachweisbar. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werfen die Frage auf, ob durch chronische Uveitiden mit zirkulärer Gefäßeinsprossung auch in den limbusnahen Bereichen Amyloidabschwemmungen entstehen. Ob Appaloosas aufgrund des Melaninmangels und der dadurch verminderten protektiven T-Zellantwort bzw. der verminderten Antikörper medierten Phagozytose die Immuninkompetenz haben, die dann zu einer Uveitis führt, welche oft mit zirkulären Gefäßen einhergeht und deswegen vermehrt Amyloidablagerungen im Limbusbereich haben ist fraglich. Bekannt ist jedoch, dass die Appaloosas tendenziell häufiger mit stillen Uveitiden vorgestellt werden (GILGER & DEEG, 2011), bei denen der Besitzer nicht merkt, wenn zirkuläre Gefäße wachsen und somit diese auch nicht therapiert. Da bei diesen Pferden weniger oft ein Leptospirennachweis erfolgt (DWYER et al., 1995), aber Linsenveränderungen beobachtet wurden, könnte das Amyloidvorkommen und die chronische Uveitis auch hier aufgrund von austretendem Linsenprotein entstehen (MEEHAN et al., 2004). In den verschiedenen Kataraktstadien kann Linsenprotein frei werden und zu phakogenen Uveitiden führen. Diese gehen nicht immer mit Schmerzsymptomen einher (VAN DER WOERDT et al., 1992) welches für die schleichenden Uveitiden beim Appaloosa spricht (GILGER & DEEG, 2011; BAUMGART, 2014). Selbiges Bild passt weiterhin zu den verzögerten Pupillenreaktionen bei Appaloosas (WIEHEN, 2012) und dem Vorkommen von Amyloid ent-

lang der Iris, sowie dem gehäuftem Vorkommen von Amyloid und Lymphfollikeln im Bereich des Ziliarkörpers. Zudem konnte in in-vitro Studien nachgewiesen werden, dass eine Umfaltung der Linsenproteine im entzündeten Milieu zu Amyloid A stattfindet (MEEHAN et al., 2004). Selbst bei der Untersuchung von phakoklastischen Uveitiden beim Kaninchen konnten histologisch „faserige Strukturen“ gefunden werden (WOLFER et al., 1993), bei denen es sich möglicherweise um Amyloid gehandelt haben könnte. In der vorliegenden Untersuchung hatten nicht nur Appaloosas besonders häufig eine Katarakt ausgebildet, auch Pferde der Gruppe Glaukom L+ wiesen signifikant häufiger eine getrübte Linse auf. Betrachtet man dazu vergleichend das Auftreten von Amyloid, lässt sich eine Tendenz erkennen, die jedoch anhand der geringen Anzahl nicht zu verifizieren ist. Auffallend war, dass Glaukompatienten mit Leptospiren positivem Befund und chronische ERU Augen oftmals zirkuläre Ablagerungen auf dem Ziliarkörper hatten. In der Gruppe Glaukom L- hatten 4 Tiere keine Linsenveränderungen und die Hälfte dieser wiesen keine Amyloidablagerungen auf. Warum jedoch die Verbliebenen in geringer Form Amyloidablagerungen hatten, könnte mit einer eventuellen intraokularen SAA Produktion in Reaktion auf ein Antigen begründet werden.

Bei Betrachtung der **Amyloidablagerungen vor dem LP** fällt auf, dass deutliche Unterschiede zwischen der Gruppe ERU und Appaloosa bestehen. Bei letzteren waren vor dem Kammerwinkel Amyloidplaques anfärbbar. Pferde der Gruppe ERU wiesen diese hingegen nicht auf, weswegen hier der IOD hypoton sein könnte. Nicht nur die unterschiedliche Verteilung von Lymphfollikeln und der negative Leptospirenbefund, auch die Verteilung des Amyloids zeigen deutliche Unterschiede auf. Zudem wird die Kammerwasserproduktion beeinträchtigt sein, wie die Hypotonie der ERU Augen zeigt (SCHÖNBAUER et al., 1982; WOLLANKE, 2002). Ein Auge der Gruppe ERU (Nr. 53) war trotz maturer Katarakt, hohem Leptospirentiter und überdurchschnittlich langer Erkrankungsdauer frei von Amyloid. Bei den restlichen Augen konnten hochgradige Ablagerungen vorgefunden werden, wenn auch nicht in vergleichbarer Menge mit den Augen der Gruppe Appaloosa. Ein weiteres Auge (Nr. 55) der Gruppe ERU, welches unmittelbar zuvor aufgrund eines positiven Titers vitrektomiert worden war, hatte keine Linsenveränderungen und geringgradiges Amyloidvorkommen in nur einem Quadranten. Ob die Ursache hierfür die vorangegangene Vitrektomie war, bei der auch

Amyloidplaques angesaugt und entfernt werden können, oder aber dieses Pferd trotz langer Erkrankungsdauer nur geringgradige Amyloidablagerungen gebildet hatte, ist fraglich. Im Gegensatz hierzu war in der Gruppe der Glaukome ohne Leptospirenbefund ein Pferd (Nr. 11) mit zirkulärer Verwachsung des Ziliarspalts und einer maturen, in den Glaskörperraum luxierten Linse, jedoch ohne jegliches Amyloidvorkommen (Abbildung 33), sodass initial ein kongenitales Problem nahe lag, bei dem der Abflussweg immer schon verdichtet war und welcher dann mit zunehmendem Alter und zunehmender möglicherweise Kollagen VI Bildung weiter verdichtet wurde. Die Linse könnte dabei durch den steigenden Druck ausgerissen und aufgrund der Luxation eingetrübt worden sein. Auch spricht für diese Theorie, die erfolgreiche Therapie mittels TLSK, nachdem das Auge für 55 Monate reizfrei war. Allerdings würde dieses Auge nicht die linsenassoziierter Amyloidentstehung stützen.

Daraus folgernd könnte weder der uveoskleralen Abfluss, noch der iridokorneale Abfluss in alleiniger Funktion die Kammerwasserdynamik aufrecht erhalten, weil bei Auge 11 das Irisepithel nicht pathologisch verändert war und somit der uveosklerale Abfluss funktioniert hätte. Bei Pferd Nr. 10 ging eine starke Schmerzsymptomatik mit dem Glaukom einher, welche üblicherweise seltener beobachtet wird (PICKETT & RYAN, 1993). In der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung des Bulbus konnte eine starke phakoklastische Reaktion nachgewiesen werden, bei der die Linsenkapsel zerstört war und das frei gewordene Linsenprotein hyaline Membranen gebildet hatte (siehe Abbildung 15 C). Diese konnten mikroskopisch in den Randregionen als Amyloid klassifiziert werden, jedoch mit einem hohen Linsenproteinanteil. Bei phakoklastischen Uveitiden wird Linsenprotein freigesetzt, welches vom Immunsystem isoliert wird und mit einer Schmerzsymptomatik einhergeht (GRAHN & CULLEN, 2000).

Neben den Amyloidablagerungen auf dem Ziliarkörper konnte in der vorliegenden Untersuchung in 79 % der Augen, welche an Glaukom erkrankt waren, **Amyloid im Ziliarspalt** nachgewiesen werden. Weil gesunde Augen frei von Amyloid waren, konnte ein physiologisches Vorkommen ausgeschlossen werden. Weder die gesunden Augen, noch ein Großteil der ERU Augen wiesen Amyloid im Ziliarspalt auf. Amyloidfibrillen haben eine Größe von 8 – 10 nm (COHEN & CONNORS,

1987) und in aggregierter Form das Potential, die bis zu 3 µm großen Trabekelzwischenräume zu verlegen (SMITH et al., 1986). Es liegt in der Natur der Fibrillen, sich zu Fasern zusammenlagern, weswegen ein verminderter Abfluss wahrscheinlich ist. Auffällig war hierbei, dass bei sieben Patienten, in jeweils ein und demselben Auge (Nr. 6, 20, 26, 37, 45, 48, 49) an manchen Lokalisationen Amyloid im Ziliarspalt zu finden war und in einem anderen Quadranten wiederum nicht. Dies betraf sowohl das Vorkommen auf dem Ziliarkörper, als auch im Ziliarspalt. Dass die eiweißhaltigen Ablagerungen sedimentieren, könnte anhand des vermehrten ventralen Vorkommens von amyloidhaltigen Plaques vor dem LP vermutet werden. Warum auch Ablagerungen nur im temporalen oder dorsalen Quadranten möglich sind, während die restlichen Bereiche frei von dem Protein scheitern, kann verschiedene Gründe haben. Eine Möglichkeit wäre, dass durch eine temporale Subluxation der Linse, diese durch Reibung am Ziliarkörper zu einer chronischen Entzündung führt. Wiederum können auch bei der Subluxation Kapselschäden entstanden sein, die zu Austritt von Linsenprotein führten.

Bei DRIESSEN (2009) wurden verschiedene den Ziliarspalt verschließende Materialien erwähnt: fibrinöses Bindegewebe, eosines amorphes fibrilläres Material (n = 1), zart blaues hyalines Material (n = 1) und mesenchymales Bindegewebe (n = 1). In Anbetracht der histologischen Bilder in ihrer Studie (Abbildung 3) konnte nachgewiesen werden, dass das PAS positive hyaline Material auch dort Amyloid A war (Nr. 4, vgl. Abbildung 88B). Die Autorin zeigte keine Zusammenhänge zwischen Zellverteilung und obliterierendem Material auf.

PICKETT & RYAN (1993) beschrieben eine Fibrose des Kammerwinkels mittels HE Färbung. Auch hier könnte es sich um Amyloidablagerungen gehandelt haben, wenn Abbildung 73 zum Vergleich herangezogen wird. Hier weisen fibrosierte Kollagenfasern in der HE-Färbung eine große Ähnlichkeit mit Amyloid auf.

In CURTOs Untersuchungen (2013) wurden Proteinablagerungen im Kammerwinkel (17 %) und im trabekulären Maschenwerk (30 %) getrennt beschrieben.

Es konnte weder ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge des Amyloids und der Dauer der Erkrankung, noch zwischen dem intraokularen Druck und dem Amyloidvorkommen berechnet werden, was auch auf die niedrige Patienten-

zahl zurückzuführen ist. Dennoch fiel auf, dass Pferde mit Linsenveränderungen häufiger Amyloidablagerungen im Ziliarspalt hatten als Pferde ohne erkennbare Linsenveränderungen.

In der **Immunhistologie** konnte in allen 5 zufällig ausgewählten SR positiven Präparaten Amyloid L nachgewiesen werden. In allen immunhistologisch untersuchten Präparaten war Amyloid A vorhanden. Diese Form des Amyloids kann neben falsch gefaltetem Linsenprotein auch eine Folgeerscheinung einer langwierigen Entzündung sein, wobei dessen Herkunft das Akute Phase Protein Serum Amyloid A ist. Auch eine Opsonisierung von gramnegativen Bakterien mit Serum Amyloid A wurde berichtet (SHAH et al., 2006). Dies könnte ein Grund für das vermehrte Vorkommen vom Amyloid in Leptospiren positiv getesteten Augen sein. Betrachtet man die von NIEDERMAIER (2002) erstellten elektronenmikroskopischen Leptospirenpräparate, so fällt auf, dass die aus einem an ERU erkrankten Auge gewonnene Leptospire im Gegensatz zu der Kulturleptospire eine unregelmäßige Hülle aufweist (vgl. Abbildung 5). Auch aus Studien, bei denen Amyloidablagerungen in anderen Organen gefunden wurden, wurde noch nie eine Amyloidtypisierung im Auge durchgeführt (BERG et al., 2011). Auch konnte LABELLE et. al. (2011) veranschaulichen, dass Augenentzündungen nicht zu einem erhöhten Serum Amyloid A-Spiegel führen. Nur bei einem Pferd mit akuter Uveitis waren die Serum-Werte stark erhöht gewesen, welches auch daran liegen könnte, dass das Tier im Gegensatz zu den anderen Pferden nicht mit Entzündungshemmern vortherapiert war. Bei Betrachtung von Abbildung 38 fällt auf, dass in dem phthisischen ERU Auge nur Amyloidablagerungen entlang der Irisgefäße und des Ziliarkörpers sind. Eine intraokulare Produktion von Serum Amyloid A 2 wurde in humanen Glaukomaugen im trabekulären Maschenwerk nachgewiesen (WANG et al., 2008). Informationen zu dem Folgeprodukt Amyloid fehlen in diesem Zusammenhang, genauso wie Untersuchungen zu einer lokalen SAA Produktion im Pferdeauge. Bei dem Pseudoexfoliationsglaukom und beim Transthyretin Gendefekt, der sich in einer generalisierten Elastose äußert, konnte auch Amyloid P im Ziliarspalt nachgewiesen werden (BERLAU et al., 2001). Neben dem Amyloid war auch eine erhöhte Konzentration von TGF- β festgestellt worden, welches unter anderem in erhöhter Konzentration zu einer Kataraktbildung führt (HALES et al., 1995). Auch wenn die Glaukomaugen in der vorliegenden Studie nicht auf

TGF- β untersucht werden konnten, hatte ein Großteil der Tiere eine Linsentrübung entwickelt.

In CURTOs umfassender pathohistologischer Studie (2013) wurde erneut der bedeutsame uveosklerale Abfluss betont. Auch in Hinblick auf die Gruppe ERU, bei denen der ziliare Spalt nur in 30 % kollabiert und größtenteils (44 %) offen war, ist davon auszugehen, dass die alleinige Ablagerungen von Amyloid auf dem Ziliarkörper, nicht zu einer Glaukomproblematik selbst bei kollabierten Ziliarspalt führt. Die Hypothese, dass beim Pferde der sekundäre Kammerwasserabfluss der bedeutendere ist, kann durch die Ergebnisse dieser Studie erneut bestätigt werden, da Pferde mit dysplastischen Ziliarspalt längst nicht so erhöhte IODs hatten, wie Pferde, die im Bereich des primären Abflussweges Amyloidablagerungen aufwiesen. Neben dem verdichteten Ziliarspalt, ist beim Pferd aufgrund der Amyloidablagerung auch das Offenwinkelglaukom von Relevanz.

5.3 Ausblick

0,07% der Pferde leiden an Glaukom (MILLER et al., 1995) aber mit steigender Tendenz (CURTO et al., 2013). Das Problem der Glaukomerkrankung beim Pferd ist, dass es sich – sofern es nicht durch ein Trauma bedingt ist, - um einen schleichenden, oft zu spät wahrgenommenen Prozess handelt, bei dem eine Verödung des Ziliarkörpers die Folgeschäden nur noch begrenzt minimieren kann. Auch ist aufgrund der schleichenden Krankheitsentwicklung, die Erkrankungsdauer oft nicht genau evaluierbar. Zum Zeitpunkt der Vorstellung des Patienten ist eine Prognose für den Bulbuserhalt oft besser unter Zuhilfenahme des Ultraschalls zu stellen, weil weder die Hornhaut noch die Linse transparent sind. Der Bulbusdurchmesser gibt im Seitenvergleich oft Aufschluss über den Schweregrad der Erkrankung, aber auch ein Ansprechen auf die Therapie ermöglicht, die Prognose besser einzuschätzen. In wie weit dies gonioskopisch bei getrübter Kornea bestimmbar ist, ist ungewiss und sollte evaluiert werden. Auch sinnvoll wäre eine Amyloidbestimmung im Kammerwasser mittels Kammerwasserpunktion. Ob alleine der lokale Reiz einer subluxierten Linse reicht, um eine chronische Entzündung hervorzurufen, bei der Entzündungsprodukte und eventuell eine verstärkte lokale Serum Amyloid A Produktion entsteht, bzw. die Blut-Kammerwasserschranke geschädigt wird und mehr Serumproteine ins Auge gelangen, ist fraglich und konnte

mit dem vorhandenen Material nicht eindeutig gezeigt werden. Weiter wäre es sinnvoll zu eruieren, warum die Appaloosa vermehrt Amyloid auf dem Ziliarkörper haben, weniger im Ziliarspalt und dafür wieder mehr im Bereich des Limbus. Vielleicht entstehen die Ablagerungen durch Rückstände nach zirkulärer Gefäßeinsprossung bei chronischen Uveitiden. Auch wäre es sicherlich interessant herauszufinden, inwiefern der TGF- β Spiegel bei Appaloosas erhöht ist, oder ob genetische Fibrillinefekte bestehen, wie bei dem humanen Marfansyndrom.

Viele histopathologische Befunde, die bei den Glaukomaugen gefunden wurden, sind auch in Augen mit langwierigen chronischen Entzündungen präsent ohne dass der IOD erhöht ist. Der erhöhte Augeninnendruck wird mit großer Wahrscheinlichkeit Folge des Amyloids im Ziliarspalt sein. Die Pathologie des Ziliarkörpers wurde in dieser Studie nicht fokussiert untersucht. Dennoch wären zirkuläre Untersuchungen in Augen, die subluxierte Linsen aufweisen, aufschlussreich um einen Zusammenhang durch möglicherweise austretenden Linsenmaterial bei Sub-/Luxationen mit möglichen Kapselschäden zu eruieren, bzw. einen Zusammenhang zu fortwährender lokaler Reizung durch die mobile Linse zu ergründen. Dabei eruierbar wäre der Zusammenhang zwischen kontinuierlicher Irritation des Ziliarkörpers und Bildung von Narbengewebe, exfoliativen Material und Schädigung der Blut-Kammerwasserschranke. Auch in Hinblick auf eine uveosklerale Abflussproblematik wäre interessant zu analysieren, in welchem Stadium das Interstitium vernarbt und der Abfluss behindert ist. Sinnvoll wäre es weiterhin Folgestudien durchzuführen, bei denen kollagene Fasern (Elastin und Typ VI), Fibrinprodukte oder auch eine Immunhistologie zur genauen Zelltypisierung angewendet werden. Ob kataraktöse Linsen in vivo zu Amyloidbildung führen könnte iatrogen mit Erhöhung des TGF- β Spiegels im Kammerwasser oder durch gezielte Laseranwendung mit Zerstörung des Linsenepithels untersucht werden. Im weiteren Verlauf könnte mittels Kammerwasserproben die lokale Entstehung von Amyloid oder eine systemische Reaktion analysiert werden. Auch wäre es dann möglich nachzuweisen, dass das exfoliative Material den ziliaren Spalt obliteriert und zu einem erhöhten Augeninnendruck führt. Ist die Ausbildung von Amyloid induzierbar, könnte im weiteren Verlauf mit amyloidlösenden Mitteln gearbeitet werden. Hierfür würde sich das Mittel Etanercept eignen, welches bei systemi-

schen Typ A Amyloidosen und Ablagerungen in Gelenken Besserung zeigt (DREWE et al., 2004; PERRY et al., 2008) und dem keine okulotoxische Wirkung nachgesagt wird (FAUSER et al., 2004).

Soweit erkenntlich besteht ein Zusammenhang zwischen vorangegangener ERU Erkrankung und der Entwicklung eines Glaukoms. Die steigende Tendenz der Erkrankung wird mit der Therapierbarkeit der ERU, dem Pferd als Liebhabertier und dem längeren Lebensalter erklärbar sein.

Letztlich ist die vorliegende Arbeit als explorative Orientierungsstudie zu sehen. Die hier aufgestellten Hypothesen müssten mit größeren Fallzahlen verifiziert werden.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Glaukomerkrankung beim Pferd ist ein seltenes Erscheinungsbild mit vorsichtiger Prognose für den Bulbuserhalt. Die Therapie erfordert zudem einen finanziellen Aufwand, der mit dem Langzeitergebnis nicht immer zu rechtfertigen ist. Um neue Erkenntnisse zu dieser Erkrankung zu erlangen, wurden 60 Pferdebulbi untersucht, die von augengesunden, an Glaukom und an der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) erkrankten Tieren stammten.

Fragestellung: Es war bekannt, dass am Ziliarkörper (ZK), dem Ort der Kammerwasserproduktion, und der Blut-Kammerwasserschranke im Zuge der ERU Amyloidablagerungen entstehen. Da die Glaukomerkrankung als Sekundärfolge einer ERU auftreten kann, die Augen im Endstadium der ERU jedoch zumeist atrophieren, sollten Bulbi, die am Glaukom erkrankt waren, gezielt im Bereich des ziliaren Spalts (ZS) auf Amyloid untersucht werden. Hierbei wurde die Rasse Appaloosa aufgrund der erhöhten Prävalenz ein Glaukom zu entwickeln separat betrachtet.

Patienten und Methode: Insgesamt wurden 60 Augen untersucht. 47 waren an einem Glaukom erkrankt. Eingeteilt wurde nach Anamnese und intraokularer Leptospirennachweis: 20 Augen waren zuvor an einer Leptospiren induzierten ERU erkrankt, in 22 Augen wurde alleine das Glaukom diagnostiziert ohne Hinweis auf eine intraokulare Leptospireninfektion. 5 Augen mit Glaukom stammten von insgesamt 7 Augen der Appaloosas, ohne bekannten Leptospirentiter. Zum Vergleich standen 6 Augen mit chronischer ERU und 5 gesunde Augen zur Verfügung. Das Durchschnittsalter der Tiere war bei Enukleation $15,4 \pm 4,7$ Jahre (7 – 24 Jahre) und 10 verschiedene Rassen waren in den Gruppen vertreten. Alle Augen wurden direkt nach Entnahme in 7 % Formalin gelegt und nach der Fixierung wurde von jedem Auge aus 4 Quadranten (dorsal/ ventral/ nasal/ temporal) 5 mm breite Proben entnommen. Die Gewebeproben wurden eingebettet und nach dem Schneiden mit Hämatoxylin/Eosin und Sirius Rot (SR) gefärbt. Amyloidvorkommen wurde in Anlehnung des isoprismatischen, nichtpigmentierten ZK- Epithel bewertet: 0 (kein Amyloid) bis 3 (drei oder mehr Schichten). Die Auswertung fand mittels Lichtmikroskop und polarisiertem Licht statt. Ein Teil der Präparate, die SR positiv getestet worden waren, wurden zusätzlich mittels Immunohistochemie auf Amyloid A und Amyloid L untersucht.

Ergebnis: Bei 49 von 55 erkrankten Augen war eine Amyloidablagerung im Auge vorhanden. In den augengesunden Bulbi war weder Amyloid auf dem ZK noch im ZS vorhanden. Augen die am Glaukom erkrankt waren und einen intraokularen Leptospiren positiven Befund aufwiesen, hatten mehr Amyloidablagerungen (19/20: ZK = 2/3/3/3; ZS = 3/3/3/3) als Glaukomaugen ohne intraokulare Leptospireninfektion (18/22: ZK = 1/1/2/1) (17/22: ZS = 2/2/2/2). In allen Augen von Appaloosas konnte Amyloid gefunden werden (7/7: ZK = 2/3/3/3), hingegen war im ZS kaum Amyloid vorhanden (5/7: ZS = 0/1/0/0). Auch bei den chronischen ERU Augen waren hochgradige Amyloidablagerungen auf dem ZK nachweisbar (5/6: ZK = 2/2/3/1), hingegen im ZS kaum vorhanden (2/6: ZS = 0/1/0/0). Zusätzlich konnten Amyloidablagerungen vor dem Ligamentum pectinatum, entlang der Iris, in Gefäßwänden und im Hornhautstroma und dessen Epithel gefunden werden. Zwei von fünf am Glaukom erkrankte Augen der Rasse Appaloosa hatten geringgradige Amyloidablagerungen im ZS, aber in allen Augen dieser Rasse konnten massive Amyloidablagerungen auf dem ZK gefunden werden. Die meisten Ablagerungen waren im ventralen und nasalen Augenabschnitt zu finden, hier konnten auch weniger Entzündungszellen nachgewiesen werden. In allen 13 immunhistologisch untersuchten Augen konnte Amyloid A und in allen zusätzlich auf Amyloid L untersuchten Augen (n = 5) detektiert werden.

Schlussfolgerung: Chronische ERU führt zu Phthisis mit Amyloidablagerungen auf dem Ziliarkörper. Hingegen werden beim Glaukom, mit oder ohne vorhergehender Leptospireninfektion, neben Amyloidablagerungen auf dem ZK auch diese im ZS gefunden. Die hier vorliegende erstmalige Beschreibung von Amyloid A & L im ZS von an Glaukom erkrankten Augen von Pferden könnte eine Ursache für die Kammerwasserabflussstörung darstellen. Auch konnte gezeigt werden, dass Amyloid sedimentiert und eine vermehrte Ablagerung im Zusammenhang mit Linsenveränderungen festzustellen war. War die Linse subluxiert, so kam es offenbar zu einer lokalen Irritation des ZK in deren Richtung die Linse verrutscht war. An dieser Stelle konnte mehr Amyloid gefunden werden, als an den anderen Stellen des ZK. Weitere Studien sind notwendig um den genauen Mechanismus und die Bedeutung im Zusammenhang mit der Glaukom Entstehung und etwaigen Therapiemöglichkeiten zu verstehen.

7. Summary

Background: Equine glaucoma has been an enigma for several decades. Many approaches to solve the problem have been described. Intensive medical and surgical treatment has been without any success so far. To detect reasons for glaucoma development, enucleated glaucomatous eyes were histologically compared to healthy eyes from euthanized horses after death and eyes affected by equine recurrent Uveitis (ERU).

Objective: ERU is regarded as one reason for developing glaucoma, although it is widely described that chronic ERU eyes can become phthitic. For that disease it is known that amyloid deposits on the ciliary body (CB). Never before has there been staining of equine glaucomatous eyes with an amyloid detecting solution of the ciliary cleft (CC) in different locations. Appaloosas have a higher prevalence for developing glaucoma, why the investigation of that breed was done separately.

Material and methods: Sixty enucleated globes, 47 having clinical signs consistent with glaucoma and 6 having clinical signs consistent with end-stage uveitis (phthisis bulbi) prior to enucleation, were evaluated histologically. For comparison there were healthy eyes ($n = 5$) and eyes of Appaloosas ($n = 7$) provided. Within the Appaloosa group five eyes were affected by glaucoma. Mean age of horses was 15.4 ± 4.7 years (range 7 – 24 years), with 10 different breeds represented. Glaucomatous eyes were divided by leptospira titer: Positive tested ($n = 20$) and negative tested ($n = 22$). Globes were fixed in 7% formalin and four 5 mm-wide sections (dorsal/ ventral/ nasal/ temporal) were processed and stained with hemotoxylin/eosin and sirius red. Pathology and cell appearance were assessed for each quadrant with light microscope/ under polarized light and compared. The presence of amyloid within the CC and the CB was graded on a scale of 0 (no amyloid present) to 3 (three or more layers), with each grade value representing one layer of isoprismatic cells overlying the non-pigmented ciliary epithelium. Randomly selected sirius red positive slices were further examined for amyloid A and amyloid L.

Results: In 49 of 55 diseased eyes, whether affected by ERU or not, there was amyloid detected within the eye. In healthy eyes, no amyloid was detected at all.

Glaucoma diseased *Leptospira*-positive eyes with previous history of ERU had greater amyloid deposition (19/20: CB = 2/3/3/3; CC = 3/3/3/3) than *Leptospira*-negative eyes (18/22: CB = 1/1/2/1) (17/22: CC = 2/2/2/2). All Appaloosas had amyloid on ciliary body (CB: 2/3/3/3) but only little within the ciliary cleft (5/7: CC = 0/1/0/0) and phthitical ERU eyes had amyloid mainly on the CB (5/6 = 2/2/3/1) (2/6: CC = 0/1/0/0). Furthermore, there were additional amyloid depositions found along the iris, vessels, in front of pectinate ligament and in the cornea epithel of glaucomatous eyes. In glaucomatous eyes of Appaloosas the amyloid deposition was found within the CC in 2/5 globes, but all horses of that breed had massive amyloid depositions on the ciliary body. Especially on the ventral and nasal thin sections, amyloid was found, which was also causing a lack of inflammatory cells in that region within the CC. All selected thin slices were positive tested for amyloid A (n = 13) and amyloid L (n = 5).

Conclusion: Chronic uveitis inducing phthisis is associated with amyloid deposition within the CB, while chronic uveitis inducing secondary glaucoma, in the presence or absence of *Leptospira*, is associated with amyloid deposition in the CB and CC. Amyloid deposition within the aqueous outflow pathway may contribute to the development of glaucoma secondary to uveitis in the horse.

Moreover, connections between amyloid development and lens pathology were suspected: if there was a subluxated lens within the direction of subluxation, more amyloid was found in that area. There was also a connection seen between lens pathology and amyloid development, but study numbers were not efficient enough to support both theories.

It is the first time amyloid A & L deposits were described within the ciliary cleft of equine glaucomatous eyes. Further investigations are needed to find the reason for origin and deposition within the anterior chamber and treatment options to dilute the protein.

II Literaturverzeichnis

- ACKERMANN, M.R., (2009): Akute Entzündung. In J. F. McGavin & D. Zachary, editors Pathologie der Haustiere. Urban & Fischer bei Elsev, pp. 95 – 142.
- AHMAD, S.N., SHAH, S. & AHMAD, F.M., (2005): Laboratory diagnosis of leptospirosis. Journal of postgraduate medicine, **51**, 195–200.
- ALARIO, A.F., PIZZIRANI, S. & PIRIE, C.G., (2013): Histopathologic evaluation of the anterior segment of eyes enucleated due to glaucoma secondary to primary lens displacement in 13 canine globes. Veterinary ophthalmology, **16 Suppl 1**, 34–41.
- ALBERTS, M.K., CLARKE, C.R., MACALLISTER, C.G. & HOMER, L.M., (2000): Pharmacokinetics of acetazolamide after intravenous and oral administration in horses. American journal of veterinary research, **61**, 965–968.
- ALEXANDER, C.S. & KELLER, H., (1990): Ätiologie und Vorkommen der periodischen Augenentzündung des Pferdes im Raum Berlin. Tierärztliche Praxis, **18**, 623–628.
- ANDEL, A.C.J., GRUYS, E., KRONEMAN, J. & VEERKAMP, J., (1988): Amyloid in the horse: A report of nine cases. Equine Veterinary Journal, **20**, 277–285.
- ANNEAR, M.J., WILKIE, D.A. & GEMENSKY-METZLER, A.J., (2010): Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma in horses: a retrospective study of 42 eyes. Veterinary ophthalmology, **13**, 204–209.
- BARNETT, K., CRISPIN, S. & LAVACH, J.D., (2004): Equine Ophthalmology: An Atlas and Text, 2e, Mosby.
- BARNETT, K.C., COTTRELL, B.D., PATERSON, B.W. & RICKETTS, S.W., (1988): Buphthalmos in a Thoroughbred foal. Equine Veterinary Journal, **20**, 132–135.
- BARRIE, K.P., GUM, G.G., SAMUELSON, D.A. & GELATT, K.N., (1985): Morphologic studies of uveoscleral outflow in normotensive and glaucomatous beagles with fluorescein-labeled dextran. American journal of veterinary research, **46**, 89–97.
- BAUMGART, A., (2014): Cyclosporin A und dessen möglicher Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis. Dissertation, LMU München.
- BAUMGÄRTNER, W. & SCHMIDT, P., (2010): Entzündung. In W. Baumgärtner & A. Gruber, editors Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin. Georg Thieme Verlag, pp. 180 – 221.

- BEDFORD, P., (1980): The clinical and pathological features of canine glaucoma. *Veterinary Record*, **107**, 53–58.
- BENSON, M.D., LIEPNIEKS, J., UEMICHI, T., WHEELER, G. & CORREA, R., (1993): Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nature genetics*, **3**, 252–255.
- BENSON, M.D. & UEMICHI, T., (1996): Transthyretin amyloidosis. , **3**, 44–56.
- BERG, L.C., THOMSEN, P.D., ANDERSEN, P.H., JENSEN, H.E. & JACOBSEN, S., (2011): Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, **144**, 155–159.
- BERLAU, J., LORENZ, P., BECK, R., MAKOVITZKY, J., SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., THIESEN, H.J. & GUTHOFF, R., (2001): Analysis of aqueous humour proteins of eyes with and without pseudoexfoliation syndrome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, **239**, 743–746.
- BONEHAM, G.C. & COLLIN, H.B., (1995): Steroid inhibition of limbal blood and lymphatic vascular cell growth. *Current eye research*, **14**, 1–10.
- BRANDES, K., WOLLANKE, B., NIEDERMAIER, G., BREM, S. & GERHARDS, H., (2007): Recurrent uveitis in horses: vitreal examinations with ultrastructural detection of leptospire. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, **54**, 270–275.
- BRECHUE, W.F. & MAREN, T.H., (1993): A comparison between the effect of topical and systemic carbonic anhydrase inhibitors on aqueous humor secretion. *Experimental eye research*, **57**, 67–78.
- BREM, S., GERHARDS, H., WOLLANKE, B., MEYER, P. & KOPP, H., (1999a): 35 Leptospirenisolationen aus Glaskörpern von 32 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift*, **112**, 390 – 393.
- BREM, S., GERHARDS, H., WOLLANKE, B., MEYER, P. & KOPP, H., (1999b): Intraokularer Leptospirennachweis bei 4 Pferden mit rezidivierender Uveitis (ERU). *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, **111**, 415 – 417.
- BREM, S. & SCHÖNBERG, A., (2009): Spirochäten. In *Mikrobiologische Diagnostik-Bakteriologie-Mykologie-Virologie-Parasitologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 580–583.
- BREM, S., STAAK, C., SCHONBERG, A., KOPP, H. & MEYER, P., (1999): Beitrag zur Leptospiren-Serologie des Hundes: Vergleich von MAR und ELISA Ergebnissen. *Tierärztliche Umschau*, **54**, 83–87.

- BROOKS, D., CUTLER, T. & ANDREW, S., (2001): Outcome of pars plana vitrectomy in 24 eyes of 18 horses with equine recurrent uveitis. In 38th Annual meeting American college of veterinary ophthalmologists. Sarasota, Florida, p. 38.
- BROOKS, D., MCCracken, M. & SAMUELSON, D., (1987): Suspected primary glaucoma in two horses. In Proceedings, American college of veterinary ophthalmologists 18. pp. 1–9.
- BROOKS, D.E., (2002): Equine Ophthalmology. AAEP Proceedings, **48**, 300 –313.
- BROOKS, D.E., BLOCKER, T.L., SAMUELSON, D.A., KUBILIS, P.S., STRUBBE, D.T., MACKAY, E.O., SMITH, P.J., STEELE, B.E., MCCALLA, T.L. & DICE, P.F., (1995): Histomorphometry of the optic nerves of normal horses and horses with glaucoma. Veterinary and comparative ophthalmology, **5**, 193–204; 209–210.
- BROOKS, D.E. & MATTHEWS, A., (2004): Anterior chamber, aqueous and glaucoma. In K. C. Barnett, S. M. Crispin, J. D. Lavach, & A. G. Matthews, editors Equine Ophthalmology. Verlag Saunders, pp. 149 – 164.
- BROOKS, D.E.. & MATTHEWS, A., (2007): Equine ophthalmology. In K. N. Gelatt, editor Veterinary Ophthalmology (2 Volume Set). Wiley-Blackwell, p. 1696.
- BROWN, S.I., WELLER, C.A. & VIDRICH, A.M., (1970): Effect of corticosteroids on corneal collagenase of rabbits. American journal of ophthalmology, **70**, 744–747.
- BURKE, J. & SCHWARTZ, M., (1996): Preclinical evaluation of brimonidine. Survey of ophthalmology, **41 Suppl 1**, 9–18.
- CARLTON, W., (1983): Equine recurrent uveitis. In R. L. Peiffer, editor Comparative Ophthalmic Pathology. Charles C Thomas Pub Ltd, pp. 264 – 271.
- CAVENS, V.J.K., GEMENSKY-METZLER, A.J., WILKIE, D.A., WEISBRODE, S.E. & LEHMAN, A.M., (2012): The long-term effects of semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation on the normal equine eye and intraocular pressure. Veterinary ophthalmology, **15**, 369–375.
- CHARTIER-HARLIN, M.C., CRAWFORD, F., HOULDEN, H., WARREN, A., HUGHES, D., FIDANI, L., GOATE, A., ROSSOR, M., ROQUES, P. & HARDY, J., (1991): Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. Nature, **353**, 844–846.
- CHRISTOFFERSEN, M., METTE, C., BAAGOE, C.D., CAMILLA DOOLEWEERDT, B., JACOBSEN, S., STINE, J., BOJESSEN, A.M., ANDERS MIKI, B., PETERSEN, M.R., MORTEN ROENN, P., LEHN-JENSEN, H. & HENRIK, L.-J., (2010): Evaluation of the systemic acute phase response and

- endometrial gene expression of serum amyloid A and pro- and anti-inflammatory cytokines in mares with experimentally induced endometritis. *Veterinary immunology and immunopathology*, **138**, 95–105.
- CIBIS, G.W. & TRIPATHI, R.C., (1982): The differential diagnosis of Descemet's tears (Haab's striae) and posterior polymorphous dystrophy bands. A clinicopathologic study. *Ophthalmology*, **89**, 614–20.
- COHEN, A.S. & CONNORS, L.H., (1987): The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *The Journal of pathology*, **151**, 1–10.
- COHEN, D.H., FEINER, H., JENSSON, O. & FRANGIONE, B., (1983): Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroentero-pancreatic neuroendocrine protein, gamma trace. *The Journal of experimental medicine*, **158**, 623–628.
- COLE, D.F. & TRIPATHI, R.C., (1971): Theoretical considerations on the mechanism of the aqueous outflow. *Experimental Eye Research*, **12**, 25–32.
- COOK, C., DAVIDSON, M., BRINKMANN, M., PRIEHS, D., ABRAMS, K. & NASISSE, M., (1997): Diode laser transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma in dogs: results of six and twelve month follow-up. *Veterinary and comparative ophthalmology*, **7**, 148–154.
- COOLEY, P.L., WYMAN, M. & KINDIG, O., (1990): Pars Plicata in Equine Recurrent Uveitis. *Veterinary Pathology*, **27**, 138–140.
- CRONAU, M.A., (2004): Sonographie mittels hochauflösendem Ultraschall am Auge des Pferdes. Dissertation, LMU München.
- CULLEN, C.L. & GRAHN, B.H., (2000): Equine glaucoma: a retrospective study of 13 cases presented at the Western College of Veterinary Medicine from 1992 to 1999. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, **41**, 470–480.
- CURTO, E.M., GEMENSKY-METZLER, A.J., CHANDLER, H.L. & WILKIE, D.A., (2013): Equine glaucoma: a histopathologic retrospective study (1999-2012). *Veterinary ophthalmology*, online veröffentlicht.
- DAHM, R., (2004): Dying to see. *Scientific American*, **291**, 82–89.
- DARK, A.J., STREETEN, B.W. & CORNWALL, C.C., (1977): Pseudoexfoliative disease of the lens: a study in electron microscopy and histochemistry. *The British journal of ophthalmology*, **61**, 462–472.
- DAVIDSON, H.J., PINARD, C.L., KEIL, S.M., BRIGHTMAN, A.H. & SARGEANT, J.M., (2002): Effect of topical ophthalmic latanoprost on intraocular pressure in normal horses. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, **3**, 72–80.

- DAVIDSON, M. & NELMS, S., (2007): Disease of the lens and cataract formation. In K. N. Gelatt, editor Veterinary Ophthalmology (2 Volume Set). Blackwell.
- DAVIS, J.L., CHAN, C. & NUSSENBLATT, R., (1992): Immunology of intermediate uveitis W. Böke, K. Manthey, & B. Nussenblatt, editors. Developments of ophthalmology, **23**, 71 – 85.
- DE_BEER, M.C., KINDY, M.S., LANE, W.S. & BEER, F.C. DE, (1994): Mouse serum amyloid A protein (SAA5) structure and expression. The Journal of biological chemistry, **269**, 4661–4667.
- DEEG, C.A., (2008): Ocular immunology in equine recurrent uveitis. Veterinary ophthalmology, **11 Suppl 1**, 61–65.
- DEEG, C.A., AMANN, B., RAITH, A.J. & KASPERS, B., (2006): Inter- and intramolecular epitope spreading in equine recurrent uveitis. Investigative ophthalmology & visual science, **47**, 652–656.
- DEEG, C.A., EHRENHOFER, M., THURAU, S.R., REESE, S., WILDNER, G. & KASPERS, B., (2002): Immunopathology of recurrent uveitis in spontaneously diseased horses. Experimental eye research, **75**, 127–133.
- DEEG, C.A., KASPERS, B., GERHARDS, H., THURAU, S.R., WOLLANKE, B. & WILDNER, G., (2001): Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. Investigative ophthalmology & visual science, **42**, 393–398.
- DEEG, C.A., THURAU, S.R., GERHARDS, H., EHRENHOFER, M., WILDNER, G. & KASPERS, B., (2002): Uveitis in horses induced by interphotoreceptor retinoid-binding protein is similar to the spontaneous disease. European journal of immunology, **32**, 2598–2606.
- DERICK, R.J., (1994): Carbonic anhydrase inhibitors. In Mosby, editor Havener's Ocular Pharmacology. pp. 172–180.
- DIVERS, T.J., IRBY, N.L., MOHAMMED, H.O. & SCHWARK, W.S., (2008): Ocular penetration of intravenously administered enrofloxacin in the horse. Equine veterinary journal, **40**, 167–170.
- DREWE, E., HUGGINS, M.L., MORGAN, A.G., CASSIDY, M.J.D. & POWELL, R.J., (2004): Treatment of renal amyloidosis with etanercept in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Rheumatology (Oxford, England), **43**, 1405–8.
- DRIESSEN, F., (2009): Untersuchungen zum Glaukom beim Pferd. Diss, LMU Munich.
- DUBIELZIG, R., KETRING, K.L., MCLELLAN, G.J.M. & ALBERT, D.M.M., (2010): The glaucomas. In R. Dubielzig, K. L. Ketring, G. J. M. McLellan, & D. M. M.

- Albert, editors Veterinary Ocular Pathology: A Comparative Review, 1e. Saunders Ltd., pp. 419–449.
- DUBIELZIG, R.R., RENDER, J.A. & MORREALE, R.J., (1997): Distinctive morphologic features of the ciliary body in equine recurrent uveitis. Veterinary and comparative ophthalmology, **7**, 163–167.
- DWYER, A.E., CROCKETT, R.S. & KALSOW, C.M., (1995): Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). Journal of the American Veterinary Medical Association, **207**, 1327–1331.
- EUROPEAN GLAUCOMA SOCIETY, (2010): Terminology and guidelines for glaucoma 3rd ed., European Glaucoma Society.
- FAUSER, S., KALBACHER, H., ALTEHELD, N., KOIZUMI, K., KROHNE, T.U. & JOUSSEN, A.M., (2004): Pharmacokinetics and safety of intravitreally delivered etanercept. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology, **242**, 582–586.
- FRIEDLAND, B. & MAREN, T., (1984): Carbonic anhydrase: Pharmacology of inhibitors and treatment of glaucoma. In M. L. Sears, editor Pharmacology of the Eye. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 279–309.
- FRÜHAUF, B., OHNESORGE, B., DEEGEN, E. & BOEVÉ, M., (1998): Surgical management of equine recurrent uveitis with single port pars plana vitrectomy. Veterinary ophthalmology, **1**, 137–151.
- GEEST, J.P. DE, LAUWERS, H., SIMOENS, P. & SCHAEPDRIJVER, L. DE, (1990): The morphology of the equine iridocorneal angle: a light and scanning electron microscopic study. Equine veterinary journal. Supplement30–35.
- GELATT KN., (1973): Glaucoma and lens luxation in a foal. Veterinary medicine, Small animal clinician, **68**, 261.
- GERHARDS, H. & WOLLANKE, B., (2006): Equine rezidivierende Uveitis. In O. Dietz & B. Huskamp, editors Handbuch Pferdepraxis. Georg Thieme Verlag, pp. 775–786.
- GERHARDS, H. & WOLLANKE, B., (2005): Surgical treatment of equine recurrent uveitis: Trans-pars-plana vitrectomy in horses. In B. C. Gilger, editor Equine Ophthalmology. Saunders Ltd., pp. 314 – 322.
- GERHARDS, H. & WOLLANKE, B., (2001): Uveitis bei Pferden- Diagnose und Therapie. Pferdeheilkunde, **17**, 319 – 329.
- GERMANN, S.E., MATHEIS, F.L., RAMPAZZO, A., BURGER, D., ROOS, M. & SPIESS, B.M., (2008): Effects of topical administration of 1% brinzolamide on

- intraocular pressure in clinically normal horses. *Equine veterinary journal*, **40**, 662–665.
- GESELL, S., (2004): Gibt es eine asymptomatische intraokulare Leptospireninfektion beim Pferd? Diss, LMU Munich.
- GILGER, B.. & DEEG, C., (2011): Equine recurrent uveitis. In B. . Gilger, editor *Equine ophthalmology*. Elsevier Saunders, pp. 317–349.
- GILGER, B.C., (2003): How to diagnose and treat glaucoma in the horse. In *Proceedings of the 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, New Orleans, Louisiana, USA, 21-25 November 2003. American Association of Equine Practitioners (AAEP), pp. 306–311.
- GILGER, B.C., MALOK, E., CUTTER, K. V, STEWART, T., HOROHOV, D.W. & ALLEN, J.B., (1999): Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Veterinary immunology and immunopathology*, **71**, 17–28.
- GILGER, B.C. & MICHAU, T.M., (2004): Equine recurrent uveitis: new methods of management. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, **20**, 417–427.
- GILGER, B.C., WILKIE, D.A., DAVIDSON, M.G. & ALLEN, J.B., (2001): Use of an intravitreal sustained-release cyclosporine delivery device for treatment of equine recurrent uveitis. *American journal of veterinary research*, **62**, 1892–1896.
- GLENNER, G.G., (1980): Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. *The New England journal of medicine*, **302**, 1283–1292.
- GLIATTO, J.M. & ALROY, J., (1995): Cutaneous amyloidosis in a horse with lymphoma. *The Veterinary record*, **137**, 68–69.
- GRAHN, B.H. & CULLEN, C.L., (2000): Equine phacoclastic uveitis: the clinical manifestations, light microscopic findings, and therapy of 7 cases. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*, **41**, 376–382.
- GRISANTI, S., (1998): Das Immunprivileg des Auges. *Der Ophthalmologe*, **95**, 124–135.
- HACKER, D. V, BUYUKMIHCI, N.C., FRANTI, C.E. & BELLHORN, R.W., (1987): Effect of topical phenylephrine on the equine pupil. *American journal of veterinary research*, **48**, 320–322.
- HALEND, R.M., GRAHN, B.H., SORDEN, S.D. & COLLIER, L.L., (1997): Congenital equine glaucoma: clinical and light microscopic findings in two cases. *Veterinary and comparative ophthalmology*, **7**, 105–109.

- HALES, A., CHAMBERLAIN, C. & MCAVOY, J., (1995): Cataract induction in lenses cultured with transforming growth factor- beta. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **36**, 1709–1713.
- HAMMER, T., SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. & NAUMANN, G.O., (2001): Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Archives of ophthalmology*, **119**, 1023–1031.
- HARI-DASS, R., SHAH, C., MEYER, D.J. & RAYNES, J.G., (2005): Serum amyloid A protein binds to outer membrane protein A of gram-negative bacteria. *The Journal of biological chemistry*, **280**, 18562–18567.
- HARRINGTON, J.T., MCMULLEN, R.J., CULLEN, J.M., CAMPBELL, N.B. & GILGER, B.C., (2013): Diode laser endoscopic cyclophotocoagulation in the normal equine eye. *Veterinary ophthalmology*, **16**, 97–110.
- HAYDEN, D.W., JOHNSON, K.H., WOLF, C.B. & WESTERMARK, P., (1988): AA amyloid-associated gastroenteropathy in a horse. *Journal of comparative pathology*, **98**, 195–204.
- HERRING, I.P., PICKETT, J.P., CHAMPAGNE, E.S., TROY, G.C. & MARINI, M., (2000): Effect of topical 1% atropine sulfate on intraocular pressure in normal horses. *Veterinary ophthalmology*, **3**, 139–143.
- HULTÉN, C., TULAMO, R.-M., SUOMINEN, M., BURVALL, K., MARHAUG, G. & FORSBERG, M., (1999): A non-competitive chemiluminescence enzyme immunoassay for the equine acute phase protein serum amyloid A (SAA) – a clinically useful inflammatory marker in the horse. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, **68**, 267–281.
- HUSBY, G., (1988): Equine amyloidosis. *Equine Veterinary Journal*, **20**, 235–238.
- HUSEBEKK, A., SKOGEN, B., HUSBY, G. & MARHAUG, G., (1985): Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation in amyloid fibrils in vivo. *Scandinavian journal of immunology*, **21**, 283–287.
- JACOBSEN, S. & ANDERSEN, P.H., (2007): The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Veterinary Education*, **19**, 38–46.
- JACOBSEN, S., JENSEN, J.C., FREI, S., JENSEN, A.L. & THOEFNER, M.B., (2005): Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine veterinary journal*, **37**, 552–556.
- JACOBSEN, S., KJELGAARD-HANSEN, M., HAGBARD PETERSEN, H. & JENSEN, A.L., (2006): Evaluation of a commercially available human serum amyloid A (SAA) turbidometric immunoassay for determination of equine SAA concentrations. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, **172**, 315–319.

- JACOBSEN, S., THOMSEN, M.H. & NANNI, S., (2006): Concentrations of serum amyloid A in serum and synovial fluid from healthy horses and horses with joint disease. *American journal of veterinary research*, **67**, 1738–1742.
- JENG, S.M., KARGER, R.A., HODGE, D.O., BURKE, J.P., JOHNSON, D.H. & GOOD, M.S., (2007): The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. *Journal of glaucoma*, **16**, 117–121.
- JOHNSON, K.H., WESTERMARK, P., SLETTEN, K. & O'BRIEN, T.D., (1996): Amyloid proteins and amyloidosis in domestic animals. *Amyloid: International Journal of Experimental & Clinical Investigation*, **3**, 270–289.
- JOHNSTONE, M.A. & GRANT, W.G., (1973): Pressure-dependent changes in structures of the aqueous outflow system of human and monkey eyes. *American journal of ophthalmology*, **75**, 365–383.
- JONES, T.C., (1942): Equine periodic ophthalmia. *American journal of veterinary research*, **3**, 45 – 71.
- KALSOW, C.M. & DWYER, A.E., (1998): Retinal immunopathology in horses with uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, **6**, 239–251.
- KELLER, R.L. & HENDRIX, D.V.H., (2005): New Surgical Therapies for the Treatment of Equine Recurrent Uveitis. *Clinical Techniques in Equine Practice*, **4**, 81–86.
- KELLNER, S.J., (1994): Glaukom beim Pferd. *Pferdeheilkunde*, **10**, 95–101.
- KIM, D.Y., TAYLOR, H.W., EADES, S.C. & CHO, D.-Y., (2005): Systemic AL amyloidosis associated with multiple myeloma in a horse. *Veterinary pathology*, **42**, 81–84.
- KISILEVSKY, R., (2000): The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000. *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, **7**, 23–25.
- KNEPPER, P.A. & MCLONE, D.G., (1985): Glycosaminoglycans and outflow pathways of the eye and brain. *Pediatric neuroscience*, **12**, 240–251.
- KOLIAKOS, G.G., KONSTAS, A.G.P., SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., HOLLO, G., KATSIMBRIS, I.E., GEORGIADIS, N. & RITCH, R., (2003): 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *The British journal of ophthalmology*, **87**, 353–356.
- KONGSRUD, T., SLETTEN, K., NORDSTOGA, K. & HUSBY, G., (1994): Characterization of amyloid fibril proteins in masses of amyloid located to the nasal conchae of a horse. In R. Kisilevsky, M. D. Benson, B. Frangione, J.

- Gauldie, & T. Muckle, editors Amyloid and Amyloidosis. Parthenon Publishing Group, pp. 244–246.
- KONSTAS, A.G., STEWART, W.C., STROMAN, G.A. & SINE, C.S., (1997): Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic surgery and lasers*, **28**, 111–117.
- KONSTAS, A.G., TSATSOS, I., KARDASOPOULOS, A., BUFIDIS, T. & MASKALERIS, G., (1998): Preoperative features of patients with exfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. The AHEPA study. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, **76**, 208–212.
- KOTTLER, U.B., JÜNEMANN, A.G.M., AIGNER, T., ZENKEL, M., RUMMELT, C. & SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., (2005): Comparative effects of TGF-beta 1 and TGF-beta 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Experimental eye research*, **80**, 121–134.
- KRAUS, H., WEBER, A., APPEL, M., ENDERS, B., ISENBERG, G. & SCHIEFER, (2004): Leptospiren. In *Zoonosen – Von Tier zu Mensch übertrag - bare Infektionskrankheiten*. Dt. Ärzte-Verlag, pp. 251–253.
- KÜCHLE, M., NGUYEN, N.X., HANNAPPEL, E. & NAUMANN, G.O., (1995): The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic research*, **27 Suppl 1**, 136–142.
- LABELLE, A.L., HAMOR, R.E., MACNEILL, A.L., LASCOLA, K.M., BREAU, C.B. & TOLAR, E.L., (2011): Effects of ophthalmic disease on concentrations of plasma fibrinogen and serum amyloid A in the horse. *Equine veterinary journal*, **43**, 460–465.
- LAVACH, J.D., (1989): *Large Animal Ophthalmology*, Mosby-Year Book.
- LEE, W.R., (1993): *Ophthalmic Histopathology*, Springer-Verlag.
- LEVY, E., HALTIA, M., FERNANDEZ-MADRID, I., KOIVUNEN, O., GHISO, J., PRELLI, F. & FRANGIONE, B., (1990): Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *The Journal of experimental medicine*, **172**, 1865–1867.
- LINDE-SIPMAN, J.S. VAN DER, (1987): Dysplasia of the pectinate ligament and primary glaucoma in the Bouvier des Flandres dog. *Veterinary pathology*, **24**, 201–206.
- LINKE, R.P., (2012): On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry. *Progress in histochemistry and cytochemistry*, **47**, 61–132.

- LINKE, R.P., BOCK, V., VALET, G. & ROTHE, G., (1991): Inhibition of the oxidative burst response of N-formyl peptide-stimulated neutrophils by serum amyloid-A protein. *Biochemical and biophysical research communications*, **176**, 1100–1105.
- LINKE, R.P., GEISEL, O. & MANN, K., (1991): Equine cutaneous amyloidosis derived from an immunoglobulin lambda-light chain. Immunohistochemical, immunochemical and chemical results. *Biological chemistry Hoppe-Seyler*, **372**, 835–843.
- LOIBL, J., (2009): Immunologische und mikrobiologische Untersuchungen zur intraokular persistierenden Leptospireninfektion bei Pferden mit rezidivierender Uveitis. Diss, LMU Munich.
- LONDON, A., ITSKOVICH, E., BENHAR, I., KALCHENKO, V., MACK, M., JUNG, S. & SCHWARTZ, M., (2011): Neuroprotection and progenitor cell renewal in the injured adult murine retina requires healing monocyte-derived macrophages. *The Journal of experimental medicine*, **208**, 23–39.
- LUTJEN-DRECOLL, E., FUTA, R. & ROHEN, J., (1981): Ultrahistochemical studies on tangential sections of the trabecular meshwork in normal and glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **21**, 563–573.
- LÜTJEN-DRECOLL, E. & KRUSE, F.E., (2007): [Primary open angle glaucoma. Morphological bases for the understanding of the pathogenesis and effects of antiglaucomatic substances]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, **104**, 167–178.
- LÜTJEN-DRECOLL, E., RITTIG, M., RAUTERBERG, J., JANDER, R. & MOLLENHAUER, J., (1989): Immunomicroscopical study of type VI collagen in the trabecular meshwork of normal and glaucomatous eyes. *Experimental Eye Research*, **48**, 139–147.
- MAIR, T.S. & CRISPIN, S.M., (1989): Immunological mechanisms in uveitis. *Equine Veterinary Journal*, **21**, 391–393.
- MARTIN, C.L., (1995): *Augenkrankheiten bei Hund und Katze*, Schaper.
- MATTHEWS, A.G., (2000): Lens opacities in the horse: a clinical classification. *Veterinary ophthalmology*, **3**, 65–71.
- MCDONALD, T.L., LARSON, M.A., MACK, D.R. & WEBER, A., (2001): Elevated extrahepatic expression and secretion of mammary-associated serum amyloid A 3 (M-SAA3) into colostrum. *Veterinary immunology and immunopathology*, **83**, 203–211.
- MEEHAN, S., BERRY, Y., LUISI, B., DOBSON, C.M., CARVER, J.A. & MACPHEE, C.E., (2004): Amyloid fibril formation by lens crystallin proteins and its implications for cataract formation. *The Journal of biological chemistry*, **279**, 3413–3419.

- MÉRIEN, F., AMOURIAUX, P., PEROLAT, P., BARANTON, G. & GIRON, I. SAINT, (1992): Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *Journal of clinical microbiology*, **30**, 2219–2224.
- MÉRIEN, F., BARANTON, G. & PEROLAT, P., (1995): Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *The Journal of infectious diseases*, **172**, 281–285.
- MEYER, E., HAIM, T., ZONIS, S., GIDONI, O., GITAY, H., LEVANON, D. & NIR, I., (1984): Pseudoexfoliation: epidemiology, clinical and scanning electron microscopic study. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*, **188**, 141–147.
- MILLER, P., (2008): The glaucomas. In D. Maggs, P. Miller, & R. Ofri, editors *Slatter's Fundamentals of veterinary ophthalmology*. Verlag Saunders, pp. 230–257.
- MILLER, P.E., PICKETT, J.P. & MAJORS, L.J., (1990): Evaluation of two applanation tonometers in horses. *American journal of veterinary research*, **51**, 935–937.
- MILLER, T.L., WILLIS, A.M., WILKIE, D.A., HOSHAU-WOODARD, S. & STANLEY, J.R., (2001): Description of ciliary body anatomy and identification of sites for transscleral cyclophotocoagulation in the equine eye. *Veterinary ophthalmology*, **4**, 183–190.
- MILLER, T.R., BROOKS, D.E., GELATT, K.N., KING, T.C., SMITH, P.J., SAPIENZA, J.S. & PELLICANE, C.P., (1995): Equine glaucoma: clinical findings and response to treatment in 14 horses. *Veterinary and comparative ophthalmology*, **5**, 170–182.
- MILLER, T.R. & WHITLEY, R.D., (1987): Uveitis in horses. *Modern veterinary practice*, **68**, 351–357.
- MOORTHY, R.A. man. S., MERMOUD, A.N. dr., BAERVELDT, G., MINCKLER, D.S., LEE, P.P. & RAO, N.A. rsin. A., (1997): Glaucoma associated with uveitis. *Survey of Ophthalmology*, **41**, 361–394.
- MORREALE, R., WILKIE, D., GEMENSKY, A., WEISBRODE, S., COLITZ, C. & WILLIS, A., (2002): The effects of varying laser energy on semiconductor diode laser transscleralcyclophotocoagulation in the normal equine eye. In *Annual meeting of American college of veterinary ophthalmology*. p. 31.
- MORREALE, R.J., WILKIE, D.A., GEMENSKY-METZLER, A.J., WEISBRODE, S.E. & WILLIS, M.A., (2007): Histologic effect of semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation on the normal equine eye. *Veterinary ophthalmology*, **10**, 84–92.

- MORRISON, J.C. & GREEN, W.R., (1988): Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta ophthalmologica. Supplement*, **184**, 5–27.
- MOULD, J.R.B., MUNROE, G.A., ECKERSALL, P.D., CONNER, J.G. & MCNEIL, P.E., (1993): Conjunctival and nasal amyloidosis in a horse. *Equine Veterinary Journal*, **22**, 8–11.
- MURPHY, K.M., TRAVERS, P. & WALPORT, M., (2009): *Janeway Immunologie* (German Edition), Spektrum Akademischer Verlag.
- NATHANSON, J.A., (1981): Human ciliary process adrenergic receptor: pharmacological characterization. *Investigative ophthalmology & visual science*, **21**, 798–804.
- NAUMANN, G.O., SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. & KÜCHLE, M., (1998): Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology*, **105**, 951–968.
- NEMET, A.Y., ASSIA, E.I., APPLE, D.J. & BAREQUET, I.S., (2006): Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Survey of ophthalmology*, **51**, 561–575.
- NEPTUNE, E.R., FRISCHMEYER, P.A., ARKING, D.E., MYERS, L., BUNTON, T.E., GAYRAUD, B., RAMIREZ, F., SAKAI, L.Y. & DIETZ, H.C., (2003): Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nature genetics*, **33**, 407–411.
- NICHOLS, W.C., DWULET, F.E., LIEPNIEKS, J. & BENSON, M.D., (1988): Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochemical and biophysical research communications*, **156**, 762–768.
- NIEDERMAIER, G., (2002): *Elektronenmikroskopische Untersuchung des Glaskörpers des Pferdes mit equiner rezidivierender Uveitis*. Dissertation, LMU München.
- NUNOKAWA, Y., FUJINAGA, T., TAIRA, T., OKUMURA, M., YAMASHITA, K., TSUNODA, N. & HAGIO, M., (1993): Evaluation of serum amyloid A protein as an acute-phase reactive protein in horses. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science*, **55**, 1011–1016.
- OGIDIGBEN, M., CHU, T.C. & POTTER, D.E., (1994): Alpha-2 adrenoceptor mediated changes in aqueous dynamics: effect of pertussis toxin. *Experimental eye research*, **58**, 729–736.
- OSHIMA, Y., BJERKAS, E. & PEIFFER, R.L., (2004): Ocular histopathologic observations in Norwegian Elkhounds with primary open-angle, closed-cleft glaucoma. *Veterinary ophthalmology*, **7**, 185–188.

- PARMA, A.E., CERONE, S.I., SANSINANE, S.A. & GHEZZI, M., (1992): C3 fixed in vivo to cornea from horses inoculated with *Leptospira interrogans*. Veterinary immunology and immunopathology, **34**, 181–7.
- PEIFFER, R.L., WILCOCK, B.P. & YIN, H., (1990): The pathogenesis and significance of pre-iridal fibrovascular membrane in domestic animals. Veterinary pathology, **27**, 41–45.
- PEPYS, M.B., BALTZ, M.L., TENNENT, G.A., KENT, J., OUSEY, J. & ROSSDALE, P.D., (1989): Serum amyloid A protein (SAA) in horses: objective measurement of the acute phase response. Equine Veterinary Journal, **21**, 106–109.
- PEPYS, M.B., HAWKINS, P.N., BOOTH, D.R., VIGUSHIN, D.M., TENNENT, G.A., SOUTAR, A.K., TOTTY, N., NGUYEN, O., BLAKE, C.C. & TERRY, C.J., (1993): Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. Nature, **362**, 553–557.
- PERRY, M.E., STIRLING, A. & HUNTER, J.A., (2008): Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. Clinical rheumatology, **27**, 923–925.
- PFLEGHAAR, S. & SCHÄFFER, E., (1992): Die linseninduzierte Uveitis (endophthalmitis phakoanaphylactica) beim Haustier. Tierärztliche Praxis, **20**, 7–18.
- PICKETT, J. & RYAN, J., (1993): Equine glaucoma: a retrospective study of 11 cases from 1988 to 1993. The Journal of veterinary medicine, **88**, 756–763.
- POPP, M.K., (2011): Enrofloxacin im Glaskörper an Equiner rezidivierender Uveitis erkrankter Pferde. Imu.
- RAMSEY, D.T., EWART, S.L., RENDER, J.A., COOK, C.S. & LATIMER, C.A., (1999): Congenital ocular abnormalities of Rocky Mountain Horses. Veterinary ophthalmology, **2**, 47–59.
- RICHTER, M., KRAUSS, A.H.-P., WOODWARD, D.F. & LÜTJEN-DRECOLL, E., (2003): Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. Investigative ophthalmology & visual science, **44**, 4419–4426.
- RIMPAU, W., (1947): Leptospirose beim Pferd. Tierärztliche Umschau, **2**, 177–178.
- RINGVOLD, A., (1993): Update on etiology and pathogenesis of the pseudoexfoliation syndrome. NEW TRENDS IN OPHTHALMOLOGY, **8**, 177–180.
- RITCH, R., (1994): Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. Journal of glaucoma, **3**, 176–177.

- RITCH, R. & SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., (2001): Exfoliation syndrome. Survey of ophthalmology, **45**, 265–315.
- RITTENHOUSE, K.D. & POLLACK, G.M., (2000): Pharmacodynamics of beta-blocker modulation of aqueous humor production. Experimental eye research, **70**, 429–439.
- ROGERS, M., CARTEE, R.E., MILLER, W. & IBRAHIM, A.K., (1986): EVALUATION OF THE EXTIRPATED EQUINE EYE USING B-MODE ULTRASONOGRAPHY. Veterinary Radiology, **27**, 24–29.
- ROHEN, J.W. & STRAUB, W., (1967): Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Hyalinisierung des Trabeculum corneosclerale beim Sekundärglaukom. Albrecht von Graefes Archiv für Klinische und Experimentelle Ophthalmologie, **173**, 21–41.
- ROMEIKE, A., (1998): Immunhistochemische Untersuchungen zur equinen rezidivierenden Unveitis (ERU). Dissertation, LMU München.
- ROMEIKE, A., BRÜGMANN, M. & DROMMER, W., (1998): Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU). Veterinary pathology, **35**, 515–526.
- RØNNING, H., SLETTEN, K., LOPEZ, R., SKARRA, T. & NORDSTOGA, K., (1993): Identification of proteins in amyloid-containing tumorous tissue located to the skin of a mare. Amyloid and Amyloidosis **238–240**.
- ROTH, T., (2013): Histologische Untersuchungen des Glaskörpers bei an equiner rezidivierender Uveitis erkrankten Pferden, Diss. LMU Munich.
- SAMUELSON, D., SMITH, P. & BROOKS, D., (1989): Morphologic features of the aqueous humor drainage pathways in horses. American journal of veterinary research, **50**, 720–727.
- SARAIVA, M.J., COSTA, P.P. & GOODMAN, D.S., (1983): Studies on plasma transthyretin (prealbumin) in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. The Journal of laboratory and clinical medicine, **102**, 590–603.
- SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., KOCA, M., NAUMANN, G.O. & VOLKHOLZ, H., (1992): Pseudoexfoliation syndrome: Ocular manifestation of a systemic disorder? Archives of Ophthalmology, **110**, 1752–1756.
- SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., KÜCHLE, M., JÜNEMANN, A. & NAUMANN, G.O.H., (2002): [Relevance of the pseudoexfoliation syndrome for the glaucomas]. Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, **99**, 683–690.
- SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U., LOMMATZSCH, J., KÜCHLE, M., KONSTAS, A.G.P. & NAUMANN, G.O.H., (2003): Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation

- syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science, **44**, 1117–1125.
- SCHLÖTZER-SCHREHARDT, U. & NAUMANN, G.O., (1995): Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. Investigative ophthalmology & visual science, **36**, 1750–1764.
- SCHLÖTZER-SCHREHARDT U., ZENKEL M., KÜCHLE M., SAKAI L.Y. & NAUMANN G.O.H., (2001): Role of Transforming Growth Factor-1 and its Latent Form Binding Protein in Pseudoexfoliation Syndrome. Experimental Eye Research, **73**, 765–780.
- SCHÖNBAUER, M., WALDE, I. & SCHÖNBAUER-LÄNGLE, A., (1982): Der Tierarzt als Gutachter, 3. Mitteilung: Die innere Augenentzündung (Mondblindheit) der Pferde. wiener tierärztliche Monatsschrift, **69**, 162–168.
- SCHWINK, K.L., (1992): Equine uveitis. The Veterinary clinics of North America. Equine practice, **8**, 557–574.
- SELBITZ, H., (2007): Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. In A. Mayr, editor Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Georg Thieme Verlag, p. 627.
- SHAH, C., HARI-DASS, R. & RAYNES, J., (2006): Serum amyloid A is an innate immune opsonin for Gram-negative bacteria. Blood, **108**, 1751–1757.
- SLETTEN, K., HUSEBEKK, A. & HUSBY, G., (1987): The Amino Acid Sequence of an Amyloid Fibril Protein AA Isolated from the Horse. Scandinavian Journal of Immunology, **26**, 79–84.
- SMITH, P., SAMUELSON, D. & BROOKS, D., (1988): Aqueous drainage paths in the equine eye: scanning electron microscopy of corrosion cast. Journal of morphology, **198**, 33–42.
- SMITH, P.J., SAMUELSON, D.A., BROOKS, D.E. & WHITLEY, R.D., (1986): Unconventional aqueous humor outflow of microspheres perfused into the equine eye. American journal of veterinary research, **47**, 2445–2453.
- STADES, F.C., NEUMANN, W., BOEVÉ, M.H., SPIESS, B. & WYMAN, M., (2006): Praktische Augenheilkunde für den Tierarzt, Schlütersche.
- STEIFF, H., (1996): Die Messung des intraokularen Druckes beim Pferd mit Hilfe des Tono-Pen® XL. Dissertation, LMU München.
- STÜNZI, H., EHRENSPERGER, F., WILD, P. & LEEMANN, W., (1975): [Systemic cutaneous and subcutaneous amyloidosis in the horse]. Veterinary pathology, **12**, 405–414.

- SWAN, K. & HART, W., (1940): A comparative study of the effects of mecholyl, doryl, eserine, pilocarpine, atropine and epinephrine on the blood-aqueous barrier. *American journal of ophthalmology*, **23**, 1311–1319.
- SZEMES, P.A. & GERHARDS, H., (2000): Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Praktischer Tierarzt*, **81**, 408 – 420.
- TÖMÖRDY, E., (2009): Verlaufsstudie nach Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. Dissertation, Universität Zürich.
- TORIS, C.B., GLEASON, M.L., CAMRAS, C.B. & YABLONSKI, M.E., (1995): Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Archives of ophthalmology*, **113**, 1514–1517.
- TÓTH, J., HOLLERRIEDER, J. & SÓTONYI, P.T., (2010): Augenheilkunde beim Pferd: Atlas und Lehrbuch, Schattauer; Auflage: 1.
- TRIPATHI, R.C., (1977): Uveoscleral drainage of aqueous humour. *Experimental eye research*, **25 Suppl**, 305–308.
- TROPE, G.E. & CLARK, B., (1982): Beta adrenergic receptors in pigmented ciliary processes. *The British journal of ophthalmology*, **66**, 788–792.
- UHLAR, C.M. & WHITEHEAD, A.S., (1999): Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European Journal of Biochemistry*, **265**, 501–523.
- URIELI-SHOVAL, S., COHEN, P., EISENBERG, S. & MATZNER, Y., (1998): Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues. Predominant localization to the epithelium. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society*, **46**, 1377–1384.
- URIELI-SHOVAL, S., MEEK, R.L., HANSON, R.H., ERIKSEN, N. & BENDITT, E.P., (1994): Human serum amyloid A genes are expressed in monocyte/macrophage cell lines. *The American journal of pathology*, **145**, 650–660.
- UTTER, M. & BROOKS, D., (2011): Equine glaucoma. In B. . Gilger, editor *Equine ophthalmology*. Elsevier, pp. 350–366.
- UVERSKY, V.N. & FINK, A., (2006): Protein Misfolding, Aggregation and Conformational Diseases: Part A: Protein Aggregation and Conformational Diseases (Protein Reviews), Springer.
- UZYCH, M.S.. & ZIMMERMAN, T.J., (1997): Beta-blockers. In T. J. Zimmerman, S. Kooner, K. M. Sharir, & R. D. Fechtner, editors *Textbook Of Ocular Pharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 261–275.

- VERMA, A., KUMAR, P., BABB, K., TIMONEY, J.F. & STEVENSON, B., (2010): Cross-reactivity of antibodies against leptospiral recurrent uveitis-associated proteins A and B (LruA and LruB) with eye proteins. M. Picardeau, editor. PLoS neglected tropical diseases, **4**, e778.
- WAGNER, A., (1991): Zur Morphologie des Angulus iridocornealis beim Pferd. Dissertation, LMU München.
- WALDE, I., (1984): [Classification of glaucoma in the dog]. Tierärztliche Praxis, **12**, 65 – 78.
- WANG, W.-H., MCNATT, L.G., PANG, I.-H., HELLBERG, P.E., FINGERT, J.H., MCCARTNEY, M.D. & CLARK, A.F., (2008): Increased expression of serum amyloid A in glaucoma and its effect on intraocular pressure. Investigative ophthalmology & visual science, **49**, 1916–1923.
- WATANABE, K. & CHIOU, G.C., (1983): Action mechanism of timolol to lower the intraocular pressure in rabbits. Ophthalmic research, **15**, 160–167.
- WELSCH, U., (2005): Lehrbuch Histologie. Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 2.
- WERRY, H. & GERHARDS, H., (1992): [The surgical therapy of equine recurrent uveitis]. Tierärztliche Praxis, **20**, 178–186.
- WHIGHAM, H.M., BROOKS, D.E., ANDREW, S.E., GELATT, K.N., STRUBBE, D.T. & BIROS, D.J., (1999): Treatment of equine glaucoma by transscleral neodymium:yttrium aluminum garnet laser cyclophotocoagulation: a retrospective study of 23 eyes of 16 horses. Veterinary ophthalmology, **2**, 243–250.
- WHITEHEAD, A., BEER, M. DE, STEEL, D., RITS, M., LELIAS, J., LANE, W. & BEER, F. DE, (1992): Identification of novel members of the serum amyloid A protein superfamily as constitutive apolipoproteins of high density lipoprotein. J. Biol. Chem., **267**, 3862–3867.
- WHITLEY, R.D., GELATT, K.N. & GUM, G.G., (1980): Dose-response of topical pilocarpine in the normotensive and glaucomatous Beagle. American journal of veterinary research, **41**, 417–424.
- WIEHEN, L.E., (2012): Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis - unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion - an der LMU München von 01/2005 - 06/2012. Diss, LMU Munich.
- WILCOCK, B. & WOLFER, J., (1991): Neovascular glaucoma in five horses. In Program of the 22. annual meeting of the american college of veterinary ophthalmologists. Omni Pader House Boston, Massachusetts.
- WILCOCK, B.P., BROOKS, D.E. & LATIMER, C.A., (1991): Glaucoma in horses. Veterinary pathology, **28**, 74–78.

- WILKIE, D.A. & GILGER, B.C., (2004): Equine glaucoma. The Veterinary clinics of North America. Equine practice, **20**, 381–391.
- WILKIE, D.A., PECKHAM, E., PAULIK, S., GEMENSKY, A., MORREALE, R., MILLER, T., DAVIDSON, M., NORRIS, K. & GILGER, B., (2001): The effects of varying laser energy on semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the normal equine eye. In Annual meeting of American College of Veterinary Ophthalmologists. Veterinary Ophthalmology 4, p. 294.
- WILLIS, A.M., DIEHL, K.A., HOSHAW-WOODARD, S., KOBAYASHI, I., VITUCCI, M.P. & SCHMALL, L.M., (2001): Effects of topical administration of 0.005% latanoprost solution on eyes of clinically normal horses. American journal of veterinary research, **62**, 1945–1951.
- WILLIS, A.M., ROBBIN, T.E., HOSHAW-WOODARD, S., WILKIE, D.A. & SCHMALL, M.L., (2001): Effect of topical administration of 2% dorzolamide hydrochloride or 2% dorzolamide hydrochloride-0.5% timolol maleate on intraocular pressure in clinically normal horses. American Journal of Veterinary Research, **62**, 709–713.
- WINTERBERG, A. & GERHARDS, H., (1997): Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. Pferdeheilkunde, **13**, 377–383.
- WISSDORF, H., GERHARDS, H. & HUSKAMP, B., (2002): Praxisorientierte Anatomie des Pferdes., Schaper.
- WOERDT, A. VAN DER, (2000): Lens-induced uveitis. Veterinary Ophthalmology, **3**, 227–234.
- WOERDT, A. VAN DER, GILGER, B.C., WILKIE, D.A. & STRAUCH, S.M., (1995): Effect of auriculopalpebral nerve block and intravenous administration of xylazine on intraocular pressure and corneal thickness in horses. American journal of veterinary research, **56**, 155–158.
- WOERDT, A. VAN DER, GILGER, B.C., WILKIE, D.A., STRAUCH, S.M. & ORCZECK, S.M., (1998): Normal variation in, and effect of 2% pilocarpine on, intraocular pressure and pupil size in female horses. American journal of veterinary research, **59**, 1459–1462.
- WOERDT, A. VAN DER, NASISSE, M.P. & DAVIDSON, M.G., (1992): Lens-induced uveitis in dogs: 151 cases (1985-1990). Journal of the American Veterinary Medical Association, **201**, 921–926.
- WOERDT, A., WILKIE, D.A., GILGER, B.C., STRAUCH, S.M. & ORCZECK, S.M., (2000): Effect of single- and multiple-dose 0.5% timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in female horses. Veterinary Ophthalmology, **3**, 165–168.

- WOLFER, J., GRAHN, B., WILCOCK, B. & PERCY, D., (1993): Phacoclastic uveitis in the rabbit. *Progress in veterinary and Comparative Ophthalmology*, **3**, 92–97.
- WOLLANKE, B., (2002): Die equine rezidivierende Uveitis (ERU) als intraokulare Leptospirose, Habil. LMU Munich.
- WOLLANKE, B., (1995): Untersuchung zur Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU). Dissertation, LMU München.
- WOLLANKE, B., BREM, S., MEYER, P., FORBRIG, T., GRASSL, P., GERHARDS, H. & KOPP, H., (2004): Prophylaxe der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Erste Erfahrungen mit einem Leptospiren-Impfstoff bei Pferden. *Pferdeheilkunde*, **20**, 447–454.
- WOLLANKE, B., GERHARDS, H., BREM, S., MEYER, P. & KOPP, H., (2004): Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion? *Pferdeheilkunde*, **20**, 327 – 340.
- WOLLANKE, B., ROHRBACH, B.W. & GERHARDS, H., (2001): Serum and vitreous humor antibody titers in and isolation of *Leptospira interrogans* from horses with recurrent uveitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**, 795–800.
- WUCHERPFENNIG, K.W., (2001): Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *The Journal of clinical investigation*, **108**, 1097–104.
- YANOFF, M. & SASSANI, J.W., (2008): Lens. In *Ocular Pathology*, 6e. Mosby; 6 edition, pp. 361–392.
- ZHOU, R. & CASPI, R.R., (2010): Ocular immune privilege. *F1000 biology reports*, **2**, 3.

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Seitenansicht des ziliaren Spalts und Kammerwinkels (modifiziert nach Wagner, 1991): CSTM: Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk, Ib: Irisbasis, pF: primäre Fasern (Lig. pectinatum), sF: sekundäre Fasern (Lig. pectinatum), Sk: Sklera, UTM: uveales trabekuläres Maschenwerk, Zk: Ziliarkörper	4
Abbildung 2: Trabekulärer Venenabfluss im Lichtmikroskop bei 250x Vergrößerung (modifiziert nach Smith 1988): TV: Trabekuläre Venen; CSTM: Korneosklerales trabekuläres Maschenwerk	6
Abbildung 3: PAS (modifiziert nach DRIESSEN 2009), Hohe Anlagerung der Iriswurzel an den Iridokornealfalz bei 100x Vergrößerung, DM = Descemet Membran, I = Iris mit PAS positiver Struktur vor dem Ligamentum pectinatum	12
Abbildung 4: Glaukomentwicklung im Zusammenhang mit Uveitis (modifiziert nach MOORTHY et al., 1997): A und B: normales Erscheinungsbild des trabekulären Maschenwerkes, C: leichte Entzündungssymptome mit Infiltration von Lymphozyten, D: hochgradige Entzündungssymptome mit vielen Lymphozyten und Zelldebris	13
Abbildung 5: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von postmortal, intraokularer, injizierter Kulturleptospire (links) und mit einem Proteingerüst ummantelte Leptospire aus einem an ERU erkrankten Auge (aus Niedermaier 2002)	26
Abbildung 6: Entstehung der Akute Phase Proteine (modifiziert nach Jacobsen, 2007)	33
Abbildung 7: ERG Ergebnis von Auge 46 (OD) und 48m blind (OS) im Seitenvergleich	41
Abbildung 8: Tono-Pen Avia® Vet	41
Abbildung 9: Messung des IODs mittels Tono-Pen unter Vermeidung Druck auf den Bulbus auszuüben	42
Abbildung 10: Messung des Bulbusdurchmessers mittels transpalpebralen Ultraschall bei Auge Nr. 7	43
Abbildung 11: Hornhautpathologie	43
Abbildung 12: Transpalpebrale Ultraschalluntersuchung des erkrankten Auges mittels Ultraschall, im Ultraschallbild ist eine Katarakt zu erkennen	44

Abbildung 13: Ultraschallbild	44
Abbildung 14: Laserzyklokoagulation mittels Diodenlaser.....	46
Abbildung 15: Makroskopische Augenpathologie	48
Abbildung 16: Lebensalter bei Entnahme des Auges in Jahren mit eingezeichneter Standardabweichung.....	56
Abbildung 17: Intraokularer Druck in mm Hg im Vergleich	57
Abbildung 18: Makroskopische und mikroskopische Hornhautpathologie	59
Abbildung 19: Pferd 21 temporoventrale Linsensubluxation.....	60
Abbildung 20: Vergleich der Linsenpathologie bei an Glaukom erkrankten Pferden mit und ohne Hinweise auf eine intraokulare Leptospireninfektion, sowie Pferde der Rasse Appaloosa und Pferde die an einer ERU erkrankt waren in %	61
Abbildung 21: HE, physiologischer ventraler Kammerwinkel und ziliärer Spalt von dem augengesunden Pferd Nr. 56, abgebildet sind die vordere Augenkammer (VAK), die Descemet Membran (DM), das Ligamentum pectinatum (LP), die Irisbasis (IB), die Sekundärfasern (SF), sowie das uveale trabekuläre Maschenwerk (UTM) und das korneosklerale trabekuläre Maschenwerk (CSTM), sowie der Glaskörperraum (GK);	63
Abbildung 22: Stromaproliferation	64
Abbildung 23: Gesunde Hornhaut und pathologisch veränderte Hornhaut im Vergleich	64
Abbildung 24: Hornhautpathologie	65
Abbildung 25: Vorhandensein von einer fibrösen Membran in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %.....	66
Abbildung 26: HE, Fibrovaskuläre Membran (Pfeilspitze) mit Blutgefäßanschnitten (Pfeile) in der vorderen Augenkammer (VAK) vor dem ventralen Kammerwinkel bei Pferd Nr. 28, LP (Ligamentum pectinatum), ZS (ziliärer Spalt);	66
Abbildung 27: Nachweis einer fibrovaskulären Membran in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %.....	67
Abbildung 28: Veränderungen der Iriswurzel: VAK: vordere Augenkammer, LP: Ligamentum pectinatum, F: Fibrin, IB: Irisbasis, Stern: kollabiertes Trabekelwerk; GK: Glaskörperraum	68

Abbildung 29: Vorwölbung der Iriswurzel nach korneal in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %.....	69
Abbildung 30: Öffnungsgrad des Ziliären Spalts (ZS), SF (Sekundär Fasern), Doppelpfeil (Ligamentum pectinatum)	70
Abbildung 31: Öffnungsverhältnis des ziliaren Spalts in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %	72
Abbildung 32: HE, Semioffener ziliarer Spalt aller 4 Quadranten von Pferd Nr. 6, ventral (A), nasal (B), temporal (C) und dorsal (D), VAK (vordere Augenkammer)	73
Abbildung 33: HE, A und B: Geschlossener und kollabierter ventraler (A) und semioffener nasaler (B) ziliarer Spalt bei Pferd Nr. 11, VAK (vordere Augenkammer)	73
Abbildung 34: Verbreitertes Erscheinungsbild des Lig. pectinatum in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %	74
Abbildung 35: HE, Verbreitertes Ligamentum pectinatum (Doppelpfeil) in Auge 14 im ventralen Quadranten, VAK = vordere Augenkammer, ZS = Ziliarer Spalte	74
Abbildung 36: Synechienbildung in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten erkrankten Augen im Vergleich in %	75
Abbildung 37: Anteriore Synechienbildung im histologischen Präparat und Verklebungen zwischen der Iris und der Descemet Membran (A) und zwischen der Descemet Membran (B),.....	75
Abbildung 38: SR, Lymphfollikel im temporalen Quadranten von Pferd 52 unter dem Lichtmikroskop (A) und polarisiertem Licht (B); SB 200 µm	77
Abbildung 39: SR, Lymphfollikel (Pfeil) im ziliarer Spalt bei Auge Nr. 10 im ventralen Quadranten, Pfeilspitzen weisen auf das mit Amyloid durchbaute Trabekelwerk.....	78
Abbildung 40: SR polarisiert, Lymphfollikel (Pfeil) im ziliaren Spalt bei Pferd Nr. 10 im ventralen Auge, Amyloidablagerungen (Pfeilspitzen)	78
Abbildung 41: Vorkommen von Lymphfollikel in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %	79
Abbildung 42: HE, Pigmentdispersion hinter dem Lig. Pectinatum in Auge 13 im nasalen Augenwinkel, B ist die Ausschnittsvergrößerung von Abb. A.....	79

Abbildung 43: Vorhandensein von Pigmentdispersion in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %	80
Abbildung 44: Auftreten von Fibrin in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	80
Abbildung 45: HE, Makrophagen (MP), Lymphozyten (LZ) und neutrophile Granulozyten (NGZ) in einem Fibringerüst im Auge Nr. 38 vor dem ventralen Kammerwinkel	81
Abbildung 46: HE, Neutrophile Granulozyten und Plasmazellen,	82
Abbildung 47: Festere Glaskörperbestandteile von Pferd Nr. 31, die beim Aufschneiden des Bulbus ausgetreten sind	82
Abbildung 49: Quantifizierung der Lymphozyten im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten exstirpierten Augen in %	83
Abbildung 48: HE, dorsaler ZS infiltriert mit Lymphozyten bei Pferd Nr. 5	83
Abbildung 50: Quantifizierung der Makrophagen im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der an Glaukom und ERU erkrankten exstirpierten Augen in %	84
Abbildung 51: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %	84
Abbildung 52: Quantifizierung der Plasmazellen im dorsalen Quadranten in histologischen Präparaten der an Glaukom und ERU erkrankten exstirpierten Augen in %	85
Abbildung 53: Plasmazellen Vorkommen im ventralen Quadranten von Pferd 28,	85
Abbildung 54: Quantifizierung der Lymphozyten im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	86
Abbildung 55: HE, Skleraler Abfluss umgeben von Lymphozyten (Pfeile), welche auch den Ziliarspalt ausfüllten (Vgl. Abbildung 48) in Pferd Nr. 5 im ventralen Quadranten	86
Abbildung 56: Pigmentmakrophagen	87
Abbildung 57: Quantifizierung der Makrophagen im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten exstirpierten Augen in %	87
Abbildung 58: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	88

Abbildung 59: Quantifizierung der Plasmazellen im ventralen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	88
Abbildung 60: Quantifizierung der Lymphozyten im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	89
Abbildung 61: Quantifizierung der Makrophagen im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in % ..	90
Abbildung 62: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %	90
Abbildung 63: Quantifizierung der Plasmazellen im nasalen Quadranten in histologischen Präparaten der Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in % ..	91
Abbildung 64: Quantifizierung der Lymphozyten im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	92
Abbildung 65: Quantifizierung der Makrophagen im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	93
Abbildung 66: Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	93
Abbildung 67: Quantifizierung der Plasmazellen im temporalen Quadranten in histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	94
Abbildung 68: Erythrozytenverteilung in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen in %.....	95
Abbildung 69: Siderophagenverteilung in histologischen Präparaten von allen Quadranten der exstirpierten Augen in %.....	96
Abbildung 70: Siderophagen im korneoskleralen trabekulären Maschenwerk des dorsalen Ziliarspalts von Pferd Nr. 14, GK : Glaskörper	96
Abbildung 71: HE, vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 71: Siderophagen (Pfeile) im korneoskleralen trabekulären Maschenwerk	97
Abbildung 72: SR polarisiert, Amyloid im Ziliarspalt, auf dem Ziliarkörper und der Iris bei Auge Nr. 32 im dorsalen Quadranten, SB: 500 µm.....	98
Abbildung 73: SR, Kollagenisierung des Ziliarspalts im Alter	98
Abbildung 74: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im dorsalen Quadranten von histologischen Präparaten in Glaukom, Appaloosa und ERU Augen in %.....	99
Abbildung 75: Amyloidablagerung auf dem Ziliarkörper,	99

Abbildung 76: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im ventralen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	100
Abbildung 77: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im nasalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	100
Abbildung 78: Quantifizierung des Amyloidvorkommens auf dem Ziliarkörper im temporalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	101
Abbildung 79: Amyloidvorkommen auf dem Ziliarkörper und im Ziliarspalt;	102
Abbildung 80: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im dorsalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %...	103
Abbildung 81: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im ventralen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %...	104
Abbildung 82: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im nasalen Quadranten von histologischen Präparaten in exstirpierten Augen in %	104
Abbildung 83: Quantifizierung des Amyloidvorkommens im Ziliarspalt im temporalen Quadranten von histologischen Präparaten der exstirpierten Augen in %	105
Abbildung 84: Amyloidvorkommen in den abführenden Gefäßen in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen in %	105
Abbildung 85: Amyloidvorkommen entlang des Limbus in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %....	106
Abbildung 86: Amyloidablagerung im Bereich des Limbus,	106
Abbildung 87: Amyloidvorkommen entlang der Iris in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %.....	107
Abbildung 88: Amyloidablagerung innerhalb des Auges,	108
Abbildung 89: Amyloid vor dem Ligamentum pectinatum in histologischen Präparaten aller Quadranten der exstirpierten Augen vergleichend in %....	109

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenübersicht: Gruppe Glaukom L-	52
Tabelle 2: Patientenübersicht Gruppe Glaukom L+	53
Tabelle 3: Patientenübersicht: Gruppe Appaloosa	54
Tabelle 4: Patientenübersicht Gruppe ERU	54
Tabelle 5: Gruppe augengesunde Pferde	55
Tabelle 6: Intraokularer Augeninnendruck in mm Hg bei den Glaukomgruppen im Vergleich unter Berücksichtigung der Sehfähigkeit	62
Tabelle 7: Öffnungsgrad des Ziliarspalts nach Gruppe und Lokalisation:	71
Tabelle 8: Synechienbildung vergleichend nach Quadranten der exstirpierten Augen,	76
Tabelle 9: Amyloidtypisierung in ausgewählten Augen	110
Tabelle 10: Pathologische Befunde	XXXIV

V Anhang

Tabelle 10: Pathologische Befunde

Legende: sublux (T/N) = subluxierte Linse (nach temporal / nasal), Lux (A/P) = luxierte Linse (anterior/posterior), AICF = hohe Anlagerung der Iriswurzel an den Iridokornealfalz, E = Erythrozyten, L = Leukozyten, M = Makrophagen, MP = Pigmentmakrophage, Sid = Siderophage, PZ = Plasmazelle, NG = neutrophile Granulozyten, FM = fibröse Membran, FVM = fibrovaskuläre Membran, Syn (A,P) = Synechie (anterior/posterior), Fib = Fibrin, Pig = Pigmentdispersion, MW = Maschenwerk verdichtet, A ZK = Amyloid auf dem Ziliarkörper, A ZS = Amyloid im Ziliarspalt, LN = Lymphfollikel mit Lokalisation und Anzahl, ZS 1 = Ziliarspalt semioffen, ZS 2 = Ziliarspalt kollabiert, Zahlen 2 und 3 hinter den Abkürzungen: 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig

Nr.	Abflusseinschränkung	Vermutete Hauptursache
1	sublux, AICF, FVM, M1, NG3, ap Syn, Fib, A ZK 2, A ZS 2, Pig, ZS 2, LN Bulb Konj	Verengter ZS, Amyloid
2	Kolobom; AICF, Pig, LP, ZS 2	Verengter ZS, dysplastisch
3	sublux, AICF, E, MP, PZ, A ZK 2, A ZS 3, LP, ZS 2	Verengter ZS, Amyloid
4	sublux, FVM, L, MP, PZ3, Syn P, A ZK 3, A ZS 3, MW, LP, Pig ZS 3	kollabierter ZS Amyloid
5	E, FM, L3, M, PZ2,	Offener ZS, L
6	subluxN, AICF, L2, MP, A ZK1, A ZS 1, MW, LP, Pig, ZS 1	Verengter ZS, durchbaut
7	AICF, FM, L, MP, PZ2, A ZK 1, A ZS 1, MW, ZS 1, LN HH2	Verengter ZS, PZ
8	FM, M, NG, PZ, SynP,	Offener ZS, NG
9	L, MP, NG, A ZK 2, A ZS 3, MW, Pig, ZS 2	Offener ZS, Amyloid
10	LuxP, FM, L, MP, PZ3, SynA, A ZK 3, A ZS 3, MW, LN ZK	Offener ZS, Amyloid
11	LuxP, AICF, FM, MP, SynA, MW, LP, Pig, ZS 2	Verengter ZS, durchbaut
12	LuxP, L2, M, PZ, SynAP, Fib, A ZK 2, A ZS 3, MW, LP, ZS 1, LN ZK 3	Offener ZS, Amyloid
13	FM, L, MP, PZ2, A ZK 1, A ZS 3, Pig, LN SK2	Offener ZS, Amyloid & Pigment
14	AICF, E2, L2, MP, NG, Sid, SynA, Fib, LN HH	Offener ZS, L
15	AICF, FM, L,M,NG,PZ2, Sid2, Fib, A ZK 2, A ZS 2, MW, ZS 2	Verengtes ZS
16	subluxT, AICF, L, M, NG, SynA, A ZK 3, A ZS 3, MW,	Offener ZS, Amyloidl
17	L, M, PZ2, Fib, A ZK 2, A ZS 3, MW, LN ZK	Offener ZS, Amyloid
18	subluxT, AICF, M, SynP, A ZK 2, A ZS 2, MW, LP, Pig, ZS 2	Verengter ZS, Amyloid
19	AICF, E, L, MP, Syn A, A ZK 3, A ZS 2, MW, Pig,	Offener ZS, Amyloid
20	AICF, L 2, Fib, A ZK 1, A ZS 1, LP,	Offener ZS, L
21	subluxT, L, M2, NG, PZ, A ZK 2, A ZS 3, MW, Pig, ZS 1	Offener ZS, Amyloid
22	AICF, FM, L, MP, NG, PZ, A ZK 3, A ZS 3, MW, Pig, ZS 2	Verengter ZS,

		Amyloid
23	subluxT, L, MP, PZ, A ZK 3, A ZS 2, MW, LP, Pig, ZS 1	Verengter ZS, Amyloid
24	sublux, E, FVM, L, NG, Sid, SynAP, Fib, A ZK 3, MW, Pig, ZS 1	Offener ZS, EZ
25	subluxN, A ZK 3, A ZS 2	Verengter ZS, Amyloid
26	LuxA, AICF, FVM, L2, NG2, PZ3, Syn AP, A ZK 3, A ZS 1, MW, Pig, ZS 2, LN HH	Verengter ZS, EZ
27	subluxN, AICF, L, MP2, NG, A ZK 3, A ZS 2, MW, Pig, ZS 2	Verengter ZS, Amyloid & EZ
28	LuxP, AICF, E, L2, MP, PZ2, Fib, A ZK 3, A ZS 2, MW, ZS 2	Offener ZS Amyloid & PZ
29	L, MP2, PZ 2, A ZK 2, A ZS 2, MW, Pig	Offener ZS, Amyloid
30	LuxP, AICF, E, FVM, L2, MP2, PZ2, SynAP, A ZK 3, A ZS 3, MW, Pig, ZS 1, LN ZS ZK	Verengter ZS, Amyloid
31	AICF, E, L3, MP1, PZ2, Sid, SynAP, A ZK 1, A ZS 2, MW, Pig LN ZS	Offener ZS, Amyloid
32	AICF, E, L MP, PZ3, A ZK 3, A ZS 3, MW, LP, Pig, ZS 2	Kollabierter ZS, Amyloid, EZ
33	sublux, AICF, E, FM, L2, MP, NG, PZ, Syn A, A ZK 3, A ZS 3, MW, LP, Pig, ZS 2	Kollabierter ZS, Amyloid, EZ
34	E, FM, L2, MP, NG2, PZ, Fib, A ZK 1, A ZS 3, MW, Pig	Offener ZS, Amyloid, EZ
35	sublux, L2, MP, PZ2, SynA, A ZK 2, A ZS 3, MW, Pig, LN ZK	Offener ZS, Amyloid, EZ
36	LuxP, AICF, FM, L2, MP, PZ2, A ZK 2, A ZS 3, MW, Pig, ZS 2	Kollabierter ZS, Amyloid, EZ
37	subluxN, E, FM, L2, MP2, PZ, Sid, A ZK 2, A ZS 2, MW	Offener ZS, Amyloid
38	FM, L, MP, NG3, SynP, Fib, A ZK 2, A ZK 3, MW, Pig, LN SK	Offener ZS, massiv EZ
39	subluxT, AICF, E, FM, L, MP, PZ, A ZK 3, A ZS 3, MW, LP, Pig, ZS 2	kollabierter ZS, EZ & Amyloid
40	subluxT, AICF, FM, L3, MP, PZ3, Sid, A ZK 1, A ZS 3, MW, Pig LN ZK	offener ZS, massiv mit EZ
41	LuxP, AICF, E2, L, M, PZ2, SynP, Fib, A ZK 3, A ZS 3, MW, LP, ZS 2	Kollabierter ZS & Amyloid im ZS
42	LuxA, AICF, FM, L3, MP, PZ2, Fib, A ZK 3, A ZS 2, MW, Pig, ZS 2	Verengter ZS & Amyloid im ZS
43	AICF, E2, FVM, L, MP3, NG2, PZ, SynA, A ZK 3, MW, Pig, ZS 2, LN ZK	Verengter ZS
44	LuxP, AICF, E, FVM, L2, MP, NG, PZ, Sid, SynAP, A ZK 3, A ZS 3, MW, LN ZK2 SK 2	Phthisis
45	subluxT, AICF, E, FM, L, MP, A ZK 2, A ZS 1, MW, Pig 3, ZS 1	Kollabierter ZS & Pigmentdispersion
46	LuxA, AICF, MP, PZ, A ZK 2, A ZS 1, MW, Pig, ZS 2	Kollabierter ZS & dysplast. Abfluss
47	subluxT, AICF, FVM, L, MP, A ZK 3, MW, LP, Pig, ZS 2	Kollabierter ZS & dysplast. Abfluss
48	AICF, FVM, L, NG, Sid, SynP, A ZK 3, A ZS 1, LP, ZS 1	Phthisis
49	AICF, L, MP2, PZ, SynP, A ZK 1, MW, Pig 3, ZS 1	Verengter ZS & Pigmentinfiltration

50	AICF, FM, L2, M, NG, PZ, Sid, Fib, A ZK 3, A ZS 1, Pig, ZS 1, LN I	ERU
51	E, L2, MP, Sid, A ZK 2, Pig,	ERU
52	AICF, E, FVM, L3, MP2, PZ, Sid, SynAP, Fib, A ZK 3, MW, LN ZS 3	ERU
53	LuxP, AICF, L, MP2, PZ3, Sid, SynA, ZS 3, LN ZS2	ERU
54	L2, MP, PZ, A ZK 2, A ZS 1, Pig, LN ZK	ERU
55	E2, L1, MP1, NG1, PZ1, Sid 1, A ZK 1, Pig	ERU

VI Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen Personen bedanken, welche zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Doktormutter Frau **PD Dr. Bettina Wollanke** für die Überlassung dieses sehr interessanten und ansprechenden Themas und hervorragende Betreuung.

Herrn **Professor Dr. Hartmut Gerhards** danke ich für die Möglichkeit die Untersuchungen und Probennahmen an der Klinik für Pferde durchführen zu können. Auch bin ich für die Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin während der Anfertigung meiner Dissertation sehr dankbar, in welcher Zeit ich viel lernen konnte.

Ein außerordentlicher Dank geht an **Dr. Kristin Brandes** von der Tierpathologie Augsburg für die Aufarbeitung meiner Proben und die stetige Bereitschaft mir bei pathohistologischen Fragen auszuhelfen und der unkomplizierten Zusammenarbeit.

Im Besonderen möchte ich auch **Prof. Dr. Reinhold P. Linke** für die Zusammenarbeit bei der Amyloiddiagnosetik danken.

Desweiteren Danke ich ganz herzlich **Dr. Kirstin Brandt** für die Probensammlung in der Klinik für Pferde in Sottrum.

PD Dr. Johann Maierl danke ich für die Hilfe bei der Nutzung des Polarisationsmikroskops und **PD Dr. Sven Reese** für die umfangreiche Hilfe in statistischen Angelegenheiten und den geistigen Input.

Ebenso gilt mein ganz besonderer Dank meinen Kollegen und vor allem meiner Mitdoktorandin und Kollegin **Sabrina Kaufmann** für die Hilfe bei der Rekrutierung der Kontrollaugen und dem weitergegebenen Wissen bezüglich Augenuntersuchungen.

Meinen großartigen Freunden **Karin Unger, Florian Schulz, Julia** und **Katja Beckmann, Ramon Bucher, Christian Fleisch** und **Sarah Bruder** sowie meinen Wienern für die stetige Unterstützung, Ablenkung und Aufmunterung in allen Lebenslagen.

Des Weiteren bin ich **Ramon Bucher, Daniela Brodesser, Dr. Corinna Mangels** und **Selina Schmittner** für das akribische Korrekturlesen der Arbeit sehr dankbar.

Meiner Schwester **Chiara Merle Cielewicz** danke ich für die umfangreiche Hilfe bei der Formatierung dieser Arbeit und meiner Familie, die immer für mich da war. Sowie **Christina Liebsch** und dem Team der Wiederherstellungschirurgie der MHH Hannover für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung und das Nutzen des Mikroskopes.